

**TECHNETIUM-99m-
POLYPHOSPHATVERBINDUNGEN
KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR SKELETTSZINTIGRAPHIE**

Tilman Riehl

1976



Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. A. N. W i t t)

TECHNETIUM-99m-POLYPHOSPHATVERBINDUNGEN

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR SKELETTSZINTIGRAPHIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tilman Riehl

aus

München

1976

Gedruckt mit Genehmigung
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. W. Keyl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. N. Witt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1976



Übersicht

<u>1. EINLEITUNG</u>	S. 1
<u>2. PROBLEMSTELLUNG</u>	S. 3
<u>3. METHODIK</u>	S. 10
3.1. Einführung in die Szintigraphie	S. 10
3.2. Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden	S. 16
3.3. Radiologische Untersuchungsmethoden	S. 20
3.4. Thermographie	S. 21
3.5. Krankengut	S. 22
<u>4. ERGEBNISSE</u>	S. 24
4.1. Ergebnisvergleich mit Radiostrontium	S. 24
4.2. Vergleich zwischen Szintigraphie und Röntgen- diagnostik	S. 26
4.3. Vergleich zwischen Szintigraphie und Angio- graphie	S. 29
4.4. Vergleich zwischen Szintigraphie und Thermographie	S. 31
<u>5. DISKUSSION</u>	S. 32
5.1. Vorteile von Technetium-99m-Polyphosphatverbin- dungen für die Skelettdiagnostik	S. 32
5.2. Klinische Bedeutung der Skelettszintigraphie ..	S. 38
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u>	S. 56
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u>	S. 57

1. EINLEITUNG

Mit den Arbeiten von BAUER und WENDEBERG über Strontium-85 (1959), von MYERS über Strontium-87m (1960) und von BLAU et al. über Fluor- 18 (1962) wurde der nuklearmedizinischen Diagnostik ein neues Gebiet erschlossen, die Knochenszintigraphie. Sie wurde in kurzer Zeit zu einer wertvollen Ergänzung für die Röntgendiagnostik von Knochenaffektionen.

Während im Röntgenbild die morphologischen Skelettveränderungen wiedergegeben werden, ist mit dem Szintigramm die Erfassung funktioneller Prozesse möglich. Die Verteilung und Größe der Radioaktivitätsablagerung ergeben ein Bild von Umfang und Ausmaß der lokal vorliegenden Osteogenese.

Die Knochenszintigraphie bietet nach FEINE und ZUM WINKEL (1969) vor allem in 3 Punkten eine Mehrinformation gegenüber der Röntgendiagnostik:

- sie ermöglicht eine frühere Erkennung von ossären Umbauprozessen,
- sie gibt Auskunft darüber, ob ein Krankheitsprozeß aktiv oder ruhend ist,
- sie weist Krankheitsprozesse auch in röntgenologisch schwer zugänglichen Knochen nach.

Zahlreiche Publikationen über Einzelprobleme und eine Reihe monographischer Abhandlungen (Mc LEAN et al. 1962, MOON 1968, BESSLER 1969, FEINE und ZUM WINKEL 1969, OESER et al. 1970, DREYER und GEORGI 1972, FUEGER 1973) belegen den klinischen Wert der Methode für die Erkennung und die Beurteilung angeborener und erworbener Skelettveränderungen.

Obwohl die nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden wertvolle zusätzliche Informationen liefern, haben sie sich in der orthopädischen Diagnostik noch nicht in größerem Rah-

men durchsetzen können. Die Ursache dafür dürfte neben organisatorischen Schwierigkeiten und der Zurückhaltung wegen der Strahlenbelastung vor allem darin liegen, daß bisher ein ideales knochenaffines Radionuklid noch nicht gefunden wurde.

2. PROBLEMSTELLUNG

In der Knochenszintigraphie sind zur Zeit verschiedene Radionuklide in Verwendung, die sich durch unterschiedliche Brauchbarkeit auszeichnen.

Die klinische Gebrauchsfähigkeit eines osteoaffinen Radionuklids ist nach DREYER und GEORGI (1972) an folgende Voraussetzungen gebunden:

1. Das verwendete Radionuklid muß bevorzugt im Knochen abgelagert werden.
2. Die von dem Radionuklid emittierte Strahlung muß mit den handelsüblichen Strahlendetektoren am Patienten extern meßbar sein.
3. Zur Vermeidung einer stärkeren Strahlenbelastung des gesamten Organismus und speziell des Knochens und der Gonaden soll die physikalische Halbwertszeit möglichst kurz sein.
4. Die nicht vom Skelett aufgenommene Radioaktivität muß eine rasche Blut- und Gewebesclearance aufweisen.
5. Eine pharmakologische Beeinflussung der Organfunktion durch das inkorporierte Radionuklid oder dessen Verbindung muß ebenso vermieden werden, wie das Überschreiten einer toxischen Grenzdosis.
6. Die Präparate sollen nicht nur ohne erheblichen Aufwand zu gewinnen, transport- und lagerfähig, sondern zugleich auch relativ wirtschaftlich sein.

Die bisher verwendeten osteotropen Radionuklide konnten nicht alle Punkte dieser Forderung in ausreichendem Maße erfüllen.

C a l c i u m - 47, das sich zunächst wegen der Biochemie und Physiologie des Knochenstoffwechsels anbietet, ist für den klinischen Gebrauch nicht geeignet. Es emittiert eine Gammastrahlung von so hoher Energie, daß kein ausreichend gutes Auflösungsvermögen erreicht werden kann.

Tab. 1: Klinisch gebräuchliche osteoaffine Radionuklide
und ihre wichtigsten Daten

Zusammengestellt nach FEINE und ZUM WINKEL (1969), SUBRAMANIAN (1972)
CASTRONOVO (1973)

Radionuklid	^{85}Sr	^{87}Sr	^{18}F	$^{99\text{m}}\text{Tc-PP}$
Herstellung	Reaktor $^{84}\text{Sr}(n,\gamma)$	Generator ^{87}Y oder Reaktor $^{86}\text{Sr}(n,\gamma)$	Reaktor ^6Li u. ^3H oder Cyclo- tron ^{16}O (α , pn)	Generator ^{99}Mo
Halbwertszeit	65 d	2,7 h	1,84 h	6 h
Strahlenart	γ	γ	β^+	γ
γ -Energie (MeV)	0,51	0,39		0,14
β -Energie (MeV)			0,65	
Szintigraph. Technik	Scanner	Scanner	Scanner, Positronen- kamera	Scanner, Gammakamera
Szintigramm nach	3 d	1 h	1/4 - 1 h	3 h
Dosis (mCi)	0,3	3	10	10
geschätzte Strahlenbel. Knochen (rad)	4,8-13,8	0,27	1,5	0,45
geschätzte Strahlenbel. Knochenmark (rad)	1,2-3,4	0,06	0,4	0,10
Ganzkörper- belastung (rad)	3,9	0,06	0,5	0,11

S t r o n t i u m - 85 kam als erstes Radionuklid in der Knochenszintigraphie zur Anwendung. Da es sich im Stoffwechsel ähnlich wie Calcium verhält, stellt es einen aussagefähigen und klinisch brauchbaren Index für die Intensität des Calciummetabolismus dar (BAUER et al. 1955, 1958, 1959, CHARKES u. SKLAROFF 1964, COHN et al. 1965, BESSLER 1969). Der Nachteil des ^{85}Sr liegt in seiner relativ langen physikalischen Halbwertszeit von 65 Tagen. Dadurch bedeutet seine Anwendung in der Knochenszintigraphie eine verhältnismäßig hohe Strahlenbelastung für den Patienten. Andererseits ist eine Dosierung unter 100mCi nicht ausreichend, da nur eine geringgradige Aktivitätsablagerung erreicht wird und sich somit eine ungünstige statistische Auswertung der Impulsraten ergibt (BESSLER 1971). Wegen der relativ hohen Strahlenbelastung sollte ^{85}Sr bei Kindern und Jugendlichen nicht mehr verwendet werden. Ein weiterer Nachteil dieses Radionuklids besteht darin, daß eine Kontrolluntersuchung erst nach Abklingen der gespeicherten Radioaktivität, d.h. frühestens nach ca. 2 Monaten möglich ist. Ferner bedeutet die 2-malige Einbestellung des Patienten, an 2 verschiedenen Tagen, zur Injektion und zur Szintigraphie, eine organisatorische Erschwerung und einen zeitlichen Mehraufwand.

S t r o n t i u m - 87m, das später in der klinischen Diagnostik Verwendung fand, hat eine kurze physikalische Halbwertszeit von 2,8 Stunden. Somit bedeutet seine Anwendung in der Klinik eine wesentlich geringere Strahlenbelastung für den Patienten als die Anwendung von ^{85}Sr (MYERS 1960, MECKLENBURG 1964, SPENCER et al. 1967). Von Nachteil ist aber bei $^{87\text{m}}\text{Sr}$ die rasch abklingende Radioaktivität und die damit bedingte frühzeitige Szintigraphie. Diese muß nämlich bereits zu einem Zeitpunkt durchgeführt werden, bei dem sich noch ein relativ hoher Prozentsatz der Aktivität im Blut und noch nicht im Knochen befindet. Durch diese sogenannte Untergrundaktivität (Backgroundactivity) wird die szintigraphische Bildgüte beeinträchtigt. Vor allem bei Kno-

chenprozessen mit geringen Radiostrontium-Einbauraten sind die Differenzen in der Radioaktivitätsverteilung in gesunden und erkrankten Knochenzonen oft weniger deutlich (BESSLER 1971). Zugunsten der geringen Strahlenbelastung des Patienten muß daher bei dem ^{87m}Sr eine schlechtere Detaillierkennbarkeit des Szintigramms in Kauf genommen werden.

Fluor - 18 ist durch seine günstigen biologischen und physikalischen Eigenschaften für die Skelettszintigraphie sehr geeignet (BLAU et al. 1963, FRENCH et al. 1967, MAIER-BORST et al. 1968). Der Positronenstrahler ^{18}F mit seiner geringen Strahlenbelastung kann in Millicuriemen injiziert werden. Er liefert mit dem Scanner und mit der Szintillationskamera Szintigramme bzw. Szintiphotos von guter Qualität. Kontrolluntersuchungen sind in kurzen Zeitabständen möglich. Der Nachteil dieses Radionuklids liegt in seiner Herstellung. ^{18}F kann nicht wie ^{87m}Sr über einen Generator gewonnen werden, sondern wird im Zyklotron oder Reaktor hergestellt. Da seine kurze physikalische Halbwertszeit von 110 min. einen längeren Transport unmöglich macht, kann es nur in einem klinischen Labor, das sich in unmittelbarer Nähe der Herstellungsstätte befindet, in Anwendung gebracht werden.

Andere knochenaffine Radionuklide, wie Gallium (^{68}Ga), Barium (^{131}Ba , ^{133}Ba) und die seltenen Erden Samarium (^{153}Sm), Lutetium (^{137}Lu), Erbium (^{171}Er) und Dysprosium (^{157}Dy) haben für die klinische Diagnostik keine Bedeutung erlangt, da entweder die Frage der Toxizität nicht geklärt, die Präparation zu schwierig oder die Knochenaffinität nicht ausreichend war (SPENCER et al. 1971, GEORGI et al. 1972, O'MARA et al. 1969, SYED et al. 1972).

Aus diesen Gründen war man bestrebt, eine radioaktive Substanz zu finden, die den klinischen Anforderungen in höherem Maße entsprechen sollte. In Anbetracht dieser Situation fanden SUBRAMANIAN u. Mitarb. (1971) mit der ersten Arbeit

über die Verbindung $\text{Technetium} - {}^{99}\text{m} - \text{Polyphosphat}$ ein beachtliches Echo.

${}^{99}\text{mTc}$ mit seinen günstigen physikalischen Eigenschaften, der kurzen Halbwertszeit von 6 Stunden und der hohen Ausbeute (90%) an monoenergetischer Gammastrahlung von 140 KeV, war zuvor schon für andere Organsysteme in der Nuklearmedizin in Gebrauch. Durch die Polyphosphatverbindung konnten nun seine Vorzüge auch für die Knochenszintigraphie nutzbar gemacht werden:

- die geringe Strahlenbelastung durch die kurze Halbwertszeit und damit die Möglichkeit einer höheren Dosierung
- die niedrige Gammaenergie und die damit verbundene höhere Zählrate, die zu einer besseren Auflösung führt
- die geringe Untergrundaktivität durch eine ausreichende Blut- und Gewebsclearance (Knochen/Blut-Impulsquotient beträgt 10,95 nach drei Stunden) (SUBRAMANIAN et al. 1972)
- die leichte Herstellung durch einen Molybdän-99-Generator
- die Möglichkeit nicht nur mit dem Scanner, sondern auch mit der Gammakamera zu szintigraphieren, und somit auch Sequenz-Funktionsanalysen durchführen zu können.

Ferner wäre zu erwähnen, daß die Herstellung der ${}^{99}\text{mTc}$ -Phosphatkomplexe präparationstechnisch sehr einfach durchführbar ist. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang auch der ökonomische Aspekt, da ${}^{99}\text{mTc}$ mit seinen verschiedenen chemischen Verbindungen in der nuklearmedizinischen Diagnostik durch seine Verwendbarkeit bei anderen Organsystemen universell anwendbar ist. Somit muß im Labor kein eigenes, für die Knochenszintigraphie "reserviertes" Radionuklid geführt werden.

Eine Reihe chemischer Strukturanaloga wurde bereits tierexperimentell und klinisch erprobt. Die Anwendung des zuerst

entwickelten ^{99m}Tc -Triphosphat (SUBRAMANIAN et al. 1971) wurde wegen eines relativ hohen Blutspiegels und einer ungenügenden Komplexstabilität in vivo wieder aufgegeben. Das von MURRAY und Mitarb. (1972) hitzesterilisierte Triphosphat hat nur eine geringe Verbesserung hinsichtlich Blutclearance und Komplexstabilität gebracht. Bessere Eigenschaften als das Triphosphat scheinen die 1972 entwickelten Komplexverbindungen ^{99m}Tc -Polyphosphat (SUBRAMANIAN et al. 1972), ^{99m}Tc -Diphosphonat (SUBRAMANIAN et al. 1972) sowie ^{99m}Tc -Pyrophosphat (COHEN et al. 1972) zu besitzen.

Wenn sich auch in jüngster Zeit eine Vielzahl von Publikationen mit ^{99m}Tc -Polyphosphat und ^{99m}Tc -Diphosphonat beschäftigt haben (ACKERHALT et al. 1973, BELL et al. 1972, BLAIR et al. 1972, CASTRONOVO et al. 1973, CHARKES et al. 1973, DEWANJEE et al. 1972, HENNE et al. 1973, HOSAIN et al. 1973, MARTY et al. 1973, PARK et al. 1973, PENDERGRASS et al. 1973, PFANNENSTIEL 1972, RAYUDU et al. 1972, SILBERSTEIN et al. 1973, STEVENSON et al. 1973, SUBRAMANIAN et al. 1972, THRALL et al. 1973, TOFE et al. 1972, YANO et al. 1972), so sind die klinischen Erfahrungen aber noch zu gering, um zu einem abschließenden Urteil zu gelangen.

Über ^{99m}Tc -Pyrophosphat sind außer kurzen Mitteilungen mit Orientierungsdaten (PEREZ et al. 1972, BÜLL und FREY 1973, GEORGI et al. 1973, HÉGÉSIPPE et al. 1973, LÜTOLF et al. 1973, McKAMEY et al. 1973) bisher keine detaillierten Ver teilungsstudien oder klinische Erfahrungsberichte bekannt.

In der vorliegenden Arbeit soll an einem Krankengut von 220 Patienten die klinische Gebrauchsfähigkeit von ^{99m}Tc -Polyphosphat in der Diagnostik von Knochenaffektionen gezeigt werden. Hierbei soll insbesondere auf seine Vor- und Nachteile im Vergleich mit dem bisher überwiegend im Gebrauch befindlichen Radiostrontium eingegangen werden. Die bisher

verwendeten Radiopharmazeutika (Radiostrontiumnuklide) und Untersuchungstechniken (Scanner-Szintigraphie) werden somit den neuen kurzlebigen ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen und der Szintillationskamera gegenübergestellt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die alten Methoden zugunsten der neuen verlassen werden können.

Zur umfassenden Beurteilung der klinischen Aussagekraft der ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen wurden zusätzlich die in der orthopädischen Diagnostik üblichen Verfahren herkömmlicher Art als Parameter angewandt. Die radiologischen Untersuchungsmethoden einschließlich der Angiographie (HIPPE 1961, MUCCHI et al. 1966, POPPE 1970) ergeben ein genaues Bild über die Morphologie bzw. Angiologie bei Skeletterkrankungen. Sie erlauben zusammen mit den zahlreichen klinischen Untersuchungsergebnissen dem Kliniker meistens eine definitive Diagnosestellung. Ferner wurde die Thermographie, die in letzter Zeit zunehmend in der orthopädischen Diagnostik angewandt wird (AARTS 1969, BRANEMARK 1966, GERSHON-COHEN 1965, GROS et al. 1967, NOTTER et al. 1968, POSER 1971, KEYL und HÖR 1974), auch noch in die vergleichende Betrachtung der klinischen Untersuchungsmethoden miteinbezogen.

Das orthopädische Krankengut wurde somit nach folgenden Kriterien aufgegliedert:

- a) Ergebnisvergleich von Szintigrammen mit Radiostrontium und mit ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen,
- b) Ergebnisvergleich von Szintigraphie und Röntgendiagnostik unter Einbeziehung der Angiographie,
- c) Ergebnisvergleich von Szintigraphie und Thermographie.

3. METHODIK

3.1. Einführung in die Szintigraphie

Die für medizinische Zwecke verwendeten Radionuklide werden im allgemeinen in Kernreaktoren oder in Zyklotronen erzeugt. Sie sind meist β -Strahler (Elektronenstrahlen) oder γ -Strahler (Wellenstrahlen), oder sie senden beide Strahlenarten aus.

Die Messung radioaktiver Strahlung kann auf verschiedene Weise erfolgen. Bei den Ionisationsdetektoren wird zum Strahlungsnachweis die Ionisation von Gasen durch energiereiche Strahlung ausgenutzt. Hierbei gibt es zwei verschiedene Methoden, die Ionisationskammer und das Zählrohr nach GEIGER-MÜLLER. Bei dem Ionisationskammerprinzip bewirkt die in eine gasgefüllte Kondensatorkammer einfallende Strahlung durch die Ionisation des Kammergases einen kontinuierlichen Ladungsausgleich. Dieser Ladungsausgleich ist der Strahlung proportional und wird als Ionisationsstrom über ein Meßsystem abgelesen.

Bei dem Zählrohrprinzip nach GEIGER-MÜLLER werden in einem unter hoher Spannung stehenden gasgefüllten Kondensator durch einfallende Elektronen Ionisationen erzielt. Durch die Beschleunigung der freigesetzten Elektronen im Spannungsfeld werden weitere Ionisationen in einer Entladungslawine ausgelöst und führen zu einem momentanen Spannungsausgleich. Diese Entladung wird als Impuls in einer entsprechenden Meßeinrichtung angezeigt. Mit einem GEIGER-MÜLLER-Zählrohr kann β -Strahlung direkt, γ -Strahlung erst nach Übertragung ihrer Energie auf Elektronen gemessen werden. Die Ionisationsdetektoren haben eine sehr geringe Nachweisempfindlichkeit (Zählausbeute), da ihre Strahlenabsorption niedrig ist. Sie werden daher als Strahlungsdetektoren in der Nuklearmedizin nicht benutzt, finden aber Verwendung als Strahlungsmonitore oder Dosismessgeräte.

Nach einem ganz anderen Prinzip arbeitet der Szintillationszähler. Bei ihm macht man sich den Effekt zunutze, daß durch energiereiche Elektronen angeregte Atome und Moleküle unter Lichtemission in ihren Grundzustand zurückkehren können. Diese Fluoreszenz-Lichtblitze lassen sich besonders gut bei den klar durchsichtigen Kristallen der Alkalihalogenide registrieren. Als besonders geeignet hat sich Natrium-Jodid (NaJ) erwiesen, dessen Lichtausbeute durch einen geringen Zusatz von Thallium erhöht wird. Die Kristalle, deren Abmessungen immer in Zoll angegeben werden, kommen bis zu einem Durchmesser von 30cm und in verschiedenen Höhen zur Anwendung.

Bei dem Szintillationszähler wird das durch Strahlungsabsorption und Energieumwandlung im Kristall erzeugte Szintillationslicht über einen Sekundärelektronenvervielfacher in einen elektrischen Impuls umgewandelt. Die Lichtquanten lösen hierbei an einer Photokathode Elektronen aus, die über eine angelegte Spannung beschleunigt werden und auf eine Dynode treffen, wo sie unter Verlust ihrer Bewegungsenergie eine noch größere Zahl weiterer Elektronen freisetzen. Insgesamt wiederholt sich dieser Vorgang zehnmal an weiteren hintereinander gestaffelten Dynodenstufen mit einer Beschleunigungsspannung von jeweils 100 - 150 Volt. Auf einer Anode werden schließlich alle Elektronen gesammelt und als elektrischer Impuls in einem Linearverstärker ungefähr 100-fach auf eine Höhe von 10 Volt verstärkt. In einem Einkanal-Impulshöhen-Diskriminator werden entsprechend der Photoenergie des verwendeten Radioisotops die Impulse nach gewünschter Spitzenspannung unterschieden und schließlich mit einem elektronischen Zählsystem registriert.

Ein besonderes Problem der Szintigraphie liegt in der Kollimation. Um bei der Messung eines Aktivitätsverteilungsmusters eine ausreichend gute örtliche Auflösung zu erhalten, wird durch einen Kollimator das Blickfeld des Detektors auf einen Punkt konzentriert. Der Kollimator ist ein zylindrischer Block, der zur Abschirmung meist aus Blei hergestellt

ist. Ursprünglich mit einer zylindrischen Bohrung versehen, wurde er inzwischen zu einem Vielkanalkollimator weiterentwickelt, dessen Bohrungen fokussiert sind. Wegen der Bohrungsanordnung wird er häufig auch als Honey-comb-Kollimator bezeichnet. Je kleiner die Kollimatoröffnung ist, desto besser wird die Auflösung, gleichzeitig aber wird die Nachweisempfindlichkeit durch die verstärkte Abschirmung herabgesetzt und auch die Tiefenschärfe verringert. Daher muß je nach den vorliegenden Verhältnissen ein geeigneter Kompromiß gefunden werden.

3.1.1. Prinzip der Scannerszintigraphie

Die ersten automatischen Scanner wurden 1951 von CASSEN, CURTIS, REED u. LIBBY sowie von MAYNEORD, TURNER, NEWBERRY u. HODT beschrieben. Bei der Szintigraphie mit bewegten Detektoren (Scanning) wird der Meßkopf, bestehend aus Kollimator, Kristall- und Sekundär-Elektronen-Vervielfacher (Photomultiplier), durch einen Elektromotor mit variabler Geschwindigkeit angetrieben. Hierbei erfolgt die Szintigraphie durch eine zeilenförmige Abtastbewegung des Detektors in einer tangentialen Ebene zur Körperoberfläche. Die Abtastgeschwindigkeit, der Zeilenabstand und die Größe des Untersuchungsfeldes können variiert werden. Die Registrierungssysteme sind meist durch eine Achse mit dem Detektor starr gekoppelt und werden synchron mitbewegt. Dadurch korrespondiert die von der Registriereinrichtung wiedergegebene Information topographisch mit dem Brennpunkt des Kollimators. Die Meßkopfgeschwindigkeit wird entsprechend der Impulsausbeute und der gewünschten statistischen Bildgüte gewählt. Je nach Größe des Organs, der verabreichten Aktivität, der Anreicherung des Isotops, der Empfindlichkeit des Detektors und der Kollimatorwahl dauert die szintigraphische Untersuchung 10 bis 80 Minuten.

Für die analoge Direktregistrierung gibt es verschiedene Systeme. Bei der graphischen Wiedergabe werden Punkte oder

Striche mit einem Drucker oder durch elektromechanische Aufzeichnung zu Papier gebracht. Hierbei ist die Zahl der Striche oder Punkte proportional der gemessenen Impulsrate. Bei der Photoregistrierung gibt sowohl die Zahl der Schwärzungspunkte als auch die Schwärzung der einzelnen Punkte die Höhe der Impulsrate wieder. Durch verschiedene Verfahren, wie Untersetzung, "Background-Cutoff", Impulsratensubtraktion, Impuls-Zeit-Diskrimination und Farbregistrierung wird der Wiedergabekontrast erhöht und damit die "Lesbarkeit" verbessert. Auch die Umsetzung auf Farbfernsehsysteme bringt die Möglichkeit einer Kontraststeigerung. Die Magnetspeicherszintigraphie erlaubt die Anwendung verschiedener Kontrastverfahren, ohne daß dabei die Grundinformation verloren ginge. Vor allem aber kann hierbei ein Computer eingespeist werden, der eine Datenanalyse, Ausgleichsrechnungen und die Signifikanzberechnung von Impulsraten-differenzen durchführt. Somit ist eine quantitative Auswertung der Szintigramme möglich. Das Ergebnis kann sowohl in digitaler Form als auch in analoger Darstellung wiedergegeben werden.

Eine eigene Untersuchungsmethode ist das sogenannte "Profilschanning". Die Abtastbewegung erfolgt in der Längsachse des Körpers, womit man eine Darstellung der Aktivitätsverteilung, das "Aktivitätsprofil" erhält. Hierfür verwendet man einen Schlitzkollimator, dessen Öffnung senkrecht zur Scanbewegung eingestellt wird. Er besitzt eine hohe Empfindlichkeit quer und eine gute Auflösung längs seiner Bewegungseinrichtung. Diese Methode ist insbesondere bei der Tumordiagnostik von Vorteil.

Eine Weiterentwicklung des herkömmlichen Scanning ist der von HINDEL u.a. 1967 entwickelte Schnellscanner (Multidetektor-Scanner). Dieser besitzt einen bewegten Detektor mit zehn parallel angeordneten Kristallen und zehn Photomultipliern. Mit ihm werden bei jeder Scanbewegung zehn Reihen gleichzeitig abgetastet. Damit wird eine 10-fache Erhöhung

der Geschwindigkeit eines normalen Scanners möglich.

3.1.2. Prinzip der Kameraszintigraphie

Die Szintigraphie mit bewegten Detektoren (Scanning) hat den Nachteil, daß sie, von Schnellscannern abgesehen, mit einem hohen Zeitaufwand verbunden ist. Die Ursache dafür liegt im geringen "Wirkungsgrad", da durch die starke Ausblendung bei der Kollimation nur ein kleiner Punkt des Untersuchungsgebietes erfaßt wird, während der Großteil der Aktivität für die Bilderzeugung verloren geht. Daher war man bestrebt, einen stehenden Detektor zu konstruieren, der Bilder von Radioaktivitätsverteilungen durch eine gleichzeitige Erfassung des gesamten Gebietes anfertigt. Die erste, brauchbare Gammakamera wurde von ANGER 1952 bis 1967 entwickelt.

Der Detektor der ANGER-Kamera besteht aus einem Kristall von 28 cm Durchmesser und 1,3 cm Dicke. Hinter dem Kristall sind 19 Photomultiplier hexagonal angeordnet. Wenn in dem NaJ-Kristall ein Szintillationsblitz durch ein Gammaquant erzeugt wird, erhält jeder der 19 Photomultiplier entsprechend dem Quadratabstandsgesetz eine bestimmte Menge Licht. Über ein Widerstandsnetzwerk werden die Signale der Photomultiplier zu zwei Koordinatenimpulsen ungeformt und auf einen Oszillographen übertragen. Ein dritter Impuls, der Summenimpuls aller Photomultiplier, der durch einen Impulshöhenanalysator gefiltert wird, bewirkt, sobald er die Höhe einer Photoabsorption der untersuchten Gammastrahlung erreicht, eine Hellsteuerung der Oszillographenröhre. Es wird ein Bildpunkt erzeugt, der topographisch mit dem Absorptionsvorgang im Kristall korrespondiert. Über eine Speicherröhre kann der Aufbau des Bildes auf dem Oszillographenschirm verfolgt werden. Das ganze Bild wird mit einer Polaroidkamera photographisch festgehalten. Durch eine Impulsvorgabe, die in der Regel zwischen 500 000 und 1 Million counts liegt, wird bei der Abbildung eine Mindestzahl von Bildpunkten

festgelegt und damit eine bestimmte statistische Sicherheit erhalten. Die Belichtungszeiten liegen zwischen Sekundenbruchteilen bis zu einer halben Stunde.

Als Kollimator finden bei der Gammakamera Lochblenden (Pin-hole-Kollimator) insbesondere für kleine Organe und Parallellochkollimatoren für größere Organe Verwendung. Parallellochkollimatoren mit tausend Bohrungen werden für das Gebiet mittlerer Gammaenergien bis etwa 400 keV verwendet, Kollimatoren mit 4 000 Bohrungen sind speziell für ^{99m}Tc gedacht.

Durch systembedingte Ortungsfehler muß bei der ANGER-Kamera mit einer engen Fenstereinstellung des Impulshöhenanalyzers gearbeitet werden, was dazu führt, daß die Empfindlichkeit nur etwa 4x so groß ist wie die eines 5"-Kristall-Scanners. Da die Ortungsfehler bei niedrigen Energien besonders groß sind, andererseits die Empfindlichkeit bei hohen Energien abnimmt, liegt die für die ANGER-Kamera optimale Energiehöhe in einem mittleren Bereich zwischen 150 und 400 keV.

Der große Vorteil der ANGER-Kamera gegenüber der Scanner-szintigraphie liegt im Zeitgewinn. Durch die höhere Empfindlichkeit kann die Expositionszeit entsprechend verkürzt werden. Mit großen Aktivitätsmengen von kurzlebigen Radioisotopen können gute Abbildungen mit sehr kurzen Belichtungszeiten erzielt werden.

Ein weiterer entscheidender Vorteil liegt darin, daß mit der Gamma-Kamera durch die kurze Expositionszeit auch dynamische Untersuchungen in Form von Sequenz-Funktionsanalysen durchgeführt werden können. Die ANGER-Kamera kann auch zu einer Positronenkamera ausgebaut werden, worauf hier aber nicht weiter eingegangen werden soll.

3.2. Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden

Die nuklearmedizinische Knochendiagnostik wurde in direkter Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik r.d.I. der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. H.W. Pabst) durchgeführt und es wurde dabei die in der Tabelle 2 genannten szintigraphischen Techniken und Radionuklide bzw. Radiopharmazeutika angewandt. Die klinischen Beobachtungen stützten sich auf 278 nuklearmedizinische Untersuchungen mit ^{99m}Tc -markierten Phosphatverbindungen (^{99m}Tc -Pyrophosphat, ^{99m}Tc -Polyphosphat) und auf 180 Radiostrontiumszintigramme (^{85}Sr , ^{87m}Sr) bei insgesamt 339 Patienten. Bei 42 Patienten wurden Vergleichsuntersuchungen mit ^{85}Sr und ^{99m}Tc -Polyphosphat durchgeführt.

Tab. 2: Szintigraphische Techniken und verwendete Radionuklide des eigenen Beobachtungsgutes

Anzahl d. Untersuch.		
180	Scanner-Szintigraphie	^{85}Sr , ^{87m}Sr
67	Scanner-Szintigraphie	^{99m}Tc -Pyrophosphat ^{99m}Tc -Polyphosphat
211	Kamera-Szintigraphie	^{99m}Tc -Polyphosphat
10	Sequenz- und Funktionsszintigraphie	^{99m}Tc -Polyphosphat

3.2.1. Herstellung und Applikation der osteotropen Radionuklide

^{85}Sr wurde als Strontiumchlorid in physiologischer Kochsalzlösung mit einer spezifischen Aktivität größer als 5mCi $^{85}\text{Sr}/\text{mg Sr}$ bezogen (SR 502, Behringwerke).
 ^{87m}Sr wurde über einen Yttrium-87-Generator (DRN 3832 Ster-

cow ^{87}m , Duphar) gewonnen. Dieser enthält ^{87}Y in Gleichgewicht mit ^{87}mSr an eine Dowex 1-X8 Säule absorbiert. Die Eluation erfolgt mit 0,005 %iger Zitronensäure pH5.

^{99}mTc wurde über einen Molybdän-99-Generator erhalten (Technetop HiCon, Squibb), in dem das Radionuklid an eine Aluminiumsäule gebunden ist. Bei diesem Generator wird physiologische Kochsalzlösung als Eluierungsmittel verwendet. Beide Generatoren sind steril und mit einem Bleimantel versehen. Zur Eluation, dem sogenannten "melken", wird ein Ampullengläschen mit dem Eluierungsmittel und ein mit Unterdruck versehenes Leergläschen auf den Generator aufgesteckt. Das Leergläschen saugt durch den Unterdruck das Eluierungsmittel durch das Generatorsystem und fängt das Eluat auf. Das ^{99}mTc wird noch mit einem Zinn-Polyphosphatkomplex (^{99}mTc -Bone Kit, Diagnostic Isotopes, Inc.) im Verhältnis 8 zu 2 gemischt, um ^{99}mTc -Polyphosphat zu erhalten. Der Komplex besteht aus 100 mg Na-Phosphat und 2 mg $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, dessen pH mit NaOH eingestellt ist.

Zur Dosierung der Radionuklide wurde die Aktivität des Gesamtvolumens in einem Dosismeßgerät (Dose-Calibrator Mediac, Nuclear Chicago) gemessen, und entsprechend der zu applizierenden Aktivität ein Teil auf eine Spritze aufgezogen. Dessen Aktivität wird danach durch eine weitere Messung kontrolliert.

^{85}Sr wurde mit einer Aktivität von ca. 300 μCi (min. 250, max. 320) in einem Volumen von ca. 0,5 ml appliziert, ^{87}mSr mit einer Aktivität von ca. 3 mCi in einem Volumen von ca. 2 ml - 4 ml und ^{99}mTc mit einer Aktivität von ca. 10 mCi (min. 9, max. 13) in einem Volumen von 0,5 ml.

Die szintigraphische Untersuchung erfolgte bei ^{85}Sr 48 bis 72 Stunden, bei ^{87}mSr 1 Stunde und bei ^{99}mTc -Polyphosphat ca. 3 Stunden (min. 2, max. 5) nach der intravenösen Injektion. Die Zeitschwankungen ergaben sich aus technischen und organisatorischen Gründen.

Tab. 3: Bezugsquelle und Dosierung der verwendeten Radionuklide sowie Zeitpunkt der Scanner-Szintigraphie

Nuklid	Herstellung	Dosierung	Zeitpunkt der Untersuchung
^{85}Sr	Behringwerke	100 - 300 μCi	48 - 72 ^h p.i.
$^{87\text{m}}\text{Sr}$	Yttrium-Generator, Duphar	3 mCi	1 - 3 ^h p.i.
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Molybdän-Generator, Squibb		
($^{99\text{m}}\text{Tc-}$)	CIS, Isotopendienst	5 - 10 mCi	90' - 120' p.i.
Pyro-P	West		
($^{99\text{m}}\text{Tc-}$)	Diagnostic Isotopes	10 - 14 mCi	2 - 4 ^h p.i.
Poly-P	USA		

3.2.2. Durchführung der Scanner-Szintigraphie

Zur rectilinearen Scanner-Szintigraphie wurden ^{85}Sr , $^{87\text{m}}\text{Sr}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphat und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Polyphosphat verwendet. Es wurden vorzugsweise Farbscans, in einigen wenigen Fällen auch Photoscans durchgeführt. In der Regel wurde mit einem Cutoff von 25% gearbeitet, wodurch die Hintergrundaktivität (Background-activity) ausreichend subtrahiert werden konnte. Nach Möglichkeit wurde die Scangeschwindigkeit so gewählt, daß eine Informationsdichte von 1 000 Imp./cm² erreicht wurde. Das röntgenologisch festgestellte oder klinisch vermutete Zentrum der Knochenaffektion wurde bei der Untersuchung auf den Fokusabstand des Kollimators eingestellt. Vor der szintigraphischen Untersuchung mit $^{87\text{m}}\text{Sr}$ und $^{99\text{m}}\text{Tc}$

wurde eine Blasenentleerung, bei der Anwendung von ^{85}Sr eine gründliche Darmentleerung gefordert.

Ergänzend zu 28 Strontium-Szintigrammen wurden zur orientierenden Herdsuche Körperprofilkurven aufgezeichnet. Hierzu wurde ein Schlitzkollimator verwendet, dessen Öffnung senkrecht zur Scanbewegung eingestellt war. Das "Profilscanning" erfolgte längs der Körperachse.

Als Meßapparaturen dienten der Magna-Scanner 500i (Fa. Picker) mit einem Pentaprobendetektor (5" $\varnothing$ x 2" NaJ Ti) und der Scintimat 2 F (Siemens) (NaJ TI-Kristall 5" $\varnothing$ 2" hoch; matched-window-line). Bei dem Magna-Scanner 500 i wurde der Kollimator 2111 verwendet (400 keV max. Energie/130 mm Fokusabstand/4,0 relat. Empfindlichkeit). Bei dem Scintimat 2 F wurde Radiostrontium mit dem Kollimator V (400 keV max. Energie / 130 mm Fokusabstand / Empfindlichkeit 1900 Imp/min x cm^2 / μCi) gemessen, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mit dem Kollimator T II (150 keV / 130 mm / 32000 Imp/min x cm^2 / μCi). Zur Anfertigung von Ganzkörperszintigrammen kam der 8"-Doppelkopfscanner (Fa. Ohio Nuclear) zur Anwendung.

3.2.3. Durchführung der Kamera-Szintigraphie

Die Verwendung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Phosphatverbindungen ermöglicht den Einsatz der Szintillationskamera in der nuklearmedizinischen Skelettdiagnostik. Zur Lokalisation pathologischer Knochenprozesse wurden bei 211 Patienten Szintiphotogramme mit einer ANGER-Kamera angefertigt. Eine vergleichende Untersuchung mit der Scanner-Szintigraphie wurde bei 58 Patienten durchgeführt.

In der Regel wurde die Kamera-Szintigraphie 3 bis 4 Stunden nach der intravenösen Injektion von 10 bis 15 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Polyphosphat vorgenommen. Zur Belichtung wurde eine Impulsvorwahl von 1 mio counts eingestellt. Bei der Metastasensu-

che konnte mit der Szintillationskamera durch die getrennte Aufnahme verschiedener Körperabschnitte insgesamt auch ein Ganzkörperszintigramm in kurzer Zeit angefertigt werden.

Als Meßapparatur diente die Pho-Gamma III-Kamera (Nuclear-Chicago) mit einem NaJ-Kristall $9" \times 1 \frac{1}{2}"$. Für diese Kamera wurde ein 140 keV Diverging Kollimator verwendet.

3.2.4. Durchführung der Sequenz- und Funktionsszintigraphie

Die lokale Radionuklidkinetik konnte bei zehn primären Knochentumoren mit der Sequenz-Szintigraphie verfolgt werden. Nach der intravenösen Injektion von 10 - 15 mCi ^{99m}Tc -Polyphosphat wurde mit einer Zeitvorwahl von einer Minute belichtet und zwar in den ersten 6 Minuten minütlich und von da an bis 60 Minuten in Zeitabständen von 5 Minuten.

Zur Funktionsanalyse wurde die Scintillations-Kamera über ein Interface mit einem Kanalanalysator verbunden. Nach Rückspielen der auf einem digitalen Magnetband gespeicherten Kamerainformation ließen sich über den Regionen der nach dem Röntgenbild vermuteten Prozeßlokalisation (region of interest) Zeitaktivitätskurven ableiten. Zur semiquantitativen Auswertung konnten die Impulsquotienten (Tumor/Blut) im Maximum der Funktionskurven als "kinetischer Index" definiert werden.

3.3. Radiologische Untersuchungsmethoden

Bei allen Patienten wurden Röntgenstandardaufnahmen der betreffenden Körperregion angefertigt. In besonderen Fällen erfolgte zusätzlich eine Tomographie. Bei Verdacht auf Prothesenlockerung nach Hüftalloarthroplastik wurde die Hüftarthrographie eingesetzt.

Angiographische Untersuchungen wurden bei 61 Patienten mit Tumoren und Osteomyelitiden vorgenommen. Zum Nachweis oder Ausschluß gefäßarchitektonischer Malignitätskriterien bei Tumoren wurden Serienangiogramme (1 Bild/sec) angefertigt. Als Zeichen der Malignität galten (KEYL und HÖR 1974):

1. Multiple Gefäßneubildung in den Randzonen des Tumors mit anormalen Verlauf (Gefäßknäuel, wirre Durchflechtung, korkenzieherartige Windungen), Kaliberschwan-
kungen und Stenosen.
2. Endotumorale Gefäßseen und Gefäßlakunen, die besonders in der kapillären Phase im Angiogramm in Erscheinung treten.
3. Arterio-venöse Anastomosen mit vorzeitiger Venenfüllung und raschem Durchgang des Kontrastmittels.

Die Untersuchung erfolgte im allgemeinen in Lokalanästhesie. Nur bei Kindern, ängstlichen und unruhigen Patienten wurde die Untersuchung in Allgemeinnarkose vorgenommen.

Die Kontrastmittelinjektion (Urografin 60%) erfolgte sowohl gegen die Strombahn, als auch in Richtung des Blutstromes nach perkutaner Punktion der Arteria femoralis bzw. der Arteria brachialis. Zur Gefäßdarstellung der oberen Extremität und des Beines distal des Versorgungsgebietes der Arteria femoralis wurde häufig auch eine selektive Katheterangiographie vorgenommen.

3.4. Thermographie

Die thermographischen Untersuchungen erfolgten in einem klimatisierten Raum mit konstanter Temperatur von 19-20 Grad Celsius und 60% relativer Luftfeuchtigkeit. Nach der Entkleidung wurde der Proband für 15 Minuten zur Angleichung der Haut - an die Raumtemperatur in geeigneter Weise auf einen Untersuchungstisch gelagert.

Zur Wärmemessung wurde das Gerät von BARNES benutzt, das

mit einer Aufnahmedauer von ca. 4 Minuten bei etwa 60 000 Bildpunkten und einer Temperaturauflösung von $0,08^{\circ}\text{C}$ Wärmebilder von guter Qualität liefert. Auf einem Polaroidfilm wurde das Wärmebild photographisch festgehalten.

Die kalten Temperaturzonen kommen schwarz, die warmen Regionen weiß zur Darstellung. Dazwischen liegen verschiedene Grauabstufungen, die durch Vergleich mit einer gleichzeitig aufgetragenen Grauskala eine absolute Messung der Oberflächentemperatur zulassen. Das Thermogramm wurde als positiv angesehen, sobald die Temperatur im Vergleich zur Gegenseite um $0,5^{\circ}\text{C}$ oder mehr erhöht war.

3.5. Krankengut

In der Zeit vom 1.1.1973 bis 31.12.1973 wurden aus dem Krankengut der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität München und der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik r.d.I. der Technischen Universität München 220 Patienten zur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyro- oder -Polyphosphatszintigraphie herangezogen. Eingerechnet der Verlaufskontrollen betrug die Gesamtzahl der Untersuchungen 234. Im einzelnen wurden 67 Scanner-Szintigramme, 211 Kamera-Szintigramme und 10 Sequenz-Funktionsanalysen durchgeführt (Tab. 4).

Tab. 4: Krankengut

Nuklid	Anzahl der Patienten	Anzahl d. Unters.	Art d. Untersuchungen		
			Scan	Kamera	Profil
$^{99\text{m}}\text{TcPP}$	220	234	67	211	-
$^{85}\text{Sr}, ^{87\text{m}}\text{Sr}$	161	180	180	-	28
insgesamt	339 ⁺	414	247	211	28

+ bei 42 Patienten wurde Sr^* als auch $^{99\text{m}}\text{TcPP}$ verwendet.

Ein Kontrollkollektiv umfaßte 180 Radiostrontiumszintigramme bei 161 Patienten. Darunter befanden sich 42 Patienten bei denen eine vergleichende Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Polyphosphat durchgeführt wurde. 18mal wurden Profilkurven aufgezeichnet.

Insgesamt stützten sich die klinischen Beobachtungen auf 414 szintigraphische Untersuchungen mit verschiedenen Techniken bei 339 Patienten. Röntgenstandardaufnahmen wurden immer durchgeführt, angiographische Untersuchungen bei 61 und thermographische Untersuchungen bei 108 Patienten vorgenommen.

Unter den 339 Patienten befanden sich 46 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Das Geschlechtsverhältnis betrug annähernd 1:1.

Das Krankengut setzte sich aus folgenden Krankheitsgruppen zusammen:

- Metastasen bzw. Metastasensuche
- Primäre Tumoren und tumorähnliche Läsionen
- Entzündliche Knochen- und Gelenkprozesse
- Degenerative Gelenkerkrankungen
- Sonstige Skelettveränderungen.

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisvergleich mit Strontium

4.1.1. Diagnostische Treffsicherheit

Bei 42 erwachsenen Patienten wurden szintigraphische Untersuchungen sowohl mit ^{99m}Tc -Polyphosphat als auch mit ^{85}Sr durchgeführt. Der generelle Ergebnisvergleich der Szintigramme zeigte keine grundsätzlichen Unterschiede, was die Lokalisation und Intensität der Aktivitätsanreicherung betrifft. Die diagnostische Treffsicherheit war mit beiden Radiopharmazeutika gleich.

Auch der Vergleich zweier verschiedener Patientenkollektive, bei denen entweder ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen oder Radiostrontium verwendet wurden, ergab bei Berücksichtigung der Art und der Lokalisation der Skeletterkrankungen prinzipiell keine Unterschiede.

Ebenso stellte sich heraus, daß zwischen der Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Pyrophosphat und ^{99m}Tc -Polyphosphat keine Differenzen bestehen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher auf eine getrennte Darstellung dieser beiden Radiopharmazeutika verzichtet.

4.1.2. Detailerkennbarkeit

Trotz der grundsätzlichen Übereinstimmung in der diagnostischen Aussage wurden wesentliche Unterschiede in der Bildgüte deutlich. Bereits die Scanner-Szintigramme mit ^{99m}Tc -markierten Phosphatverbindungen zeichneten sich gegenüber denen mit ^{87m}Sr durch eine erheblich bessere Detailerkennbarkeit aus. Die Kameraszintigramme überzeugten schließlich durch eine noch höhere Bildqualität.

Die Szintigramme erinnerten zum Teil geradezu an Röntgenaufnahmen dieser Region, so gut waren die einzelnen Skelettabschnitte gegenüber den Weichteilen abgegrenzt. In besonde-

rem Maße kamen auch die flachen Knochen wie Schlüsselbein, Brustbein, Rippen und Darmbein im Gegensatz zu den Szintigraphien mit Radiostrontium zu einer guten Darstellung. Somit konnte die Erkennung und topographische Zuordnung in röntgenologisch schlecht zugänglichen Regionen wesentlich verbessert werden.

Als gewisser Störfaktor für die diagnostische Beurteilung der Wirbelsäule, der unteren Thoraxapertur sowie des Beckens zeigte sich gelegentlich die szintigraphische Darstellung der Niere und der Blase, bei Verwendung von ^{99m}Tc -Pyrophosphat gelegentlich auch der Leber und der Milz. Eine vermehrte Radioaktivitätsablagerung von ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen zeigte sich bei begleitenden Weichteilveränderungen. Dagegen war bei größeren Weichteilschwellungen im Gelenkbereich eine bessere Darstellung der skeletären Anteile, wie es bei ^{87m}Sr die Regel ist, bei den ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen nicht zu erkennen.

4.1.3. Untersuchungszeitpunkt

Das große zeitliche Intervall zwischen Applikation des Radiopharmazeutikums und der szintigraphischen Untersuchung bei ^{85}Sr , was immer eine zweimalige Einbestellung des Patienten erforderte, konnte bei der Verwendung von ^{99m}Tc -markierten Phosphatverbindungen erheblich verkürzt werden. Szintigramme von guter Bildqualität konnten bei der Anwendung von ^{99m}Tc -Polyphosphat 2 - 4 Stunden nach der intravenösen Injektion angefertigt werden. Szintigramme mit ^{99m}Tc -Pyrophosphat konnte man sogar schon 90 Minuten nach der Injektion erhalten.

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich bei Szintigrammen von älteren Patienten keine verminderte Bildqualität mit schlechterer Detailerkennbarkeit.

4.2. Vergleich zwischen Szintigraphie und Röntgen- diagnostik

4.2.1. Summarischer Ergebnisvergleich

Bei einer allgemeinen Überprüfung der Befundübereinstimmung von ^{99m}Tc -Phosphatzintigrammen und Röntgennativaufnahmen des gesamten Untersuchungsgutes, zeigt sich bei 82% von 234 untersuchten Patienten eine grundsätzliche Übereinstimmung. In 6% der Fälle ergab nur das Szintigramm, in 12% nur das Röntgenbild einen positiven Befund (Tab. 5). Im Vergleich mit dem Radiostrontiumkollektiv zeigt sich, daß die Anzahl der positiv übereinstimmenden Befunde (Rö. +, Sz. +) bei Verwendung von Radiostrontium etwas höher, der prozentuale Anteil der negativ übereinstimmenden Befunde (Rö. Ø, Sz. Ø) niedriger lag als bei der Verwendung von ^{99m}Tc -markierten Phosphatverbindungen. Dieser Unterschied beruht aller Wahrscheinlichkeit nach auf der unterschiedlichen Zusammensetzung des klinischen Beobachtungsgutes, da durch die "schnelle Szintigraphie" mit ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen noch mehr Patienten mit geringer Metastasenwahrscheinlichkeit erfaßt wurden. Im Kollektiv der diskordanten Befunde (Rö.+, Sz.Ø; Rö.Ø, Sz.+) waren zwischen ^{99m}Tc -Pyro- bzw. Polyphosphat und Radiostrontium keine Differenzen erkennbar. Somit zeigte sich kein Anhalt dafür, daß mit ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen häufiger "falschpositive" Befunde erzielt werden.

Tab. 5: Befundübereinstimmung von Szintigramm ($^{99m}\text{TcPP}$, ^{+}Sr) und Röntgenbild

	Rö. + Sz. +	Rö. + Sz. Ø	Rö. Ø Sz. +	Rö. Ø Sz. Ø
$^{99m}\text{TcPP}$				
(n = 234)	60%	12%	6%	22%
^{+}Sr				
(n = 180)	74%	13%	5%	8%

4.2.2. Ergebnisvergleich unter Berücksichtigung der Diagnose

Unter Berücksichtigung gesicherter Diagnosen besitzt die Skelettszintigraphie vor allem bei der Metastasensuche einen hohen Informationswert. Als gesicherte Diagnose galt in diesem Zusammenhang bei Tumoren das Ergebnis des histologischen Befunds, bei anderen Knochenaffektionen die röntgenologisch-klinische Diagnose. Bei 61 Patienten mit histologisch verifiziertem Primärkarzinom fand sich bei einem Viertel der Fälle ein positiver szintigraphischer Befund bei noch stummem Röntgenbild (Tab. 6). Außerdem konnten bei 30% der Patienten bei bereits bekannter Skelettmetastasierung noch weitere, bisher unbekannte Metastasen aufgedeckt werden.

Ein Vergleich der Resultate der Metastasendiagnostik von ^{99m}Tc -Polyphosphat und Radiostrontium des Krankengutes ergibt eine annähernd gleiche Quote der Mehrinformation (Rö.Ø, Sz.+), aber eine deutlich geringe Versagerquote (Sz.Ø, Rö.+) zugunsten einer höheren Konkordanz (Rö.+, Sz.+) für das ^{99m}Tc -Phosphatszintigramm. Besonders auffallend ist, daß bei Metastasenuntersuchungen mit ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen in keinem einzigen Fall eines positiven Röntgenbefundes ein negatives Szintigramm gefunden wurde, wohl aber bei 10% der mit Radiostrontium durchgeführten Szintigramme. Auch bei entzündlichen Skelettaffektionen fielen die ^{99m}Tc -Phosphatszintigramme häufiger positiv aus als die szintigraphische Untersuchung mit Radiostrontium. Bei chronisch-rezidivierenden Osteomyelitiden ließ ein negatives Szintigramm in der Verlaufsserie einen Stillstand des entzündlichen Prozesses erkennen. In der Regel bestand aber noch viele Jahre nach klinischer Ausheilung eines osteomyelitischen Prozesses eine Impulsratenerhöhung über dem betreffenden Gebiet. Bei den primären Knochentumoren sowie bei den degenerativen und sonstigen Skeletterkrankungen konnte

die Szintigraphie bei der Lokalisation des Krankheitsprozesses keine Mehrinformation bieten.

Tab. 6: Vergleich diagnostischer Treffsicherheit zwischen ^{99m}Tc -Phosphat-Szintigraphie und Röntgendiagnostik (n = 182) in Abhängigkeit von der Art der Skeletterkrankung. In Klammern die Angaben für ^{87}Sr (n = 165)

Diagnose	Rö. + Sz. +	Rö. + Sz. Ø	Rö. Ø Sz. +
Metastasen			
n = 41 (20)	76 (65) %	0 (10) %	24 (25) %
Maligne Tumoren			
n = 15 (12)	93 (100) %	7 (0) %	0 (0) %
Benigne Tumoren			
n = 38 (33)	68 (76) %	32 (24) %	0 (0) %
Entzündl. Proz.			
n = 45 (60)	82 (90) %	7 (5) %	11 (5) %
Degenerat. Proz.			
n = 33 (31)	73 (74) %	27 (26) %	0 (0) %
Sonst. Erkrank.			
n = 10 (9)	60 (67) %	40 (33) %	0 (0) %

4.2.3. Ergebnisvergleich unter Berücksichtigung der Lokalisation

Der hohe Informationswert der Szintigraphie erwies sich vor allem in den röntgenologisch schwer zugänglichen Gebieten. Bei dem Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit in Abhängigkeit von der Lokalisation des Krankheitsprozesses fanden sich die höchsten Erfolgsquoten (Rö. Ø, Sz.+) im Bereich der Wirbelsäule, des Beckens und des Thorax. Dagegen konnten ossäre Veränderungen im Schädelbereich und im Bereich der Extremitäten fast ausnahmslos radiologisch erfaßt werden.

Tab. 7: Vergleich diagnostischer Treffsicherheit zwischen ^{99m}Tc -Phosphat-Szintigraphie und der Röntgendiagnostik in Abhängigkeit von der Lokalisation des Krankheitsprozesses (n=197)

Lokalisation	Rö. + Sz. +	Rö. + Sz. Ø	Rö. Ø Sz. +
Extremitäten n = 90	81%	13%	6%
Becken n = 46	74%	15%	11%
Wirbelsäule n = 41	56%	27%	17%
Schultergürtel n = 9	89%	0%	11%
Thorax n = 9	78%	11%	11%
Schädel n = 2	100%	0%	0%

4.3. Vergleich zwischen Szintigraphie und Angiographie

Eine Arteriographie wurde bei 51 Fällen von Tumoren und tumorähnlichen Skelettläsionen sowie bei 10 Fällen von chronisch-rezidivierenden Osteomyelitiden durchgeführt. Eine Abklärung der biologischen Dignität war nur mit Hilfe der Angiographie möglich. Anhand gefäßarchitektonischer Malignitätskriterien konnten in 94% der Fälle die malignen Knochenprozesse von benignen Knochenaffektionen abgegrenzt werden. Eine Abklärung der Dignität mit Hilfe der Szintigraphie ist nicht möglich gewesen, wie sich aus dem Ergebnis zeigt, da bei 94% der malignen als auch bei 89% der benignen Prozesse eine Radionuklidanreicherung stattfand. Ein Unter-

schied zwischen den ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen und dem Radiostrontium zeigte sich nicht. Wegen der geringen Fallzahl wurde daher in Tab. 8 auf eine getrennte Auswertung verzichtet.

Besonders zu erwähnen wäre in diesem Zusammenhang der Fall eines 8-jährigen Jungen mit einem osteoplastischen Sarkom des Schenkelhalses, bei dem sich im ^{99m}Tc -Pyrophosphatzintigramm keine Anreicherung zeigte, das aber in der Tumorzonenzone angiographisch ausgeprägte Gefäßneubildungen aufwies.

Bei der Hälfte der untersuchten 10 Patienten mit chronisch-rezidivierenden Osteomyelitiden fanden sich im Angiogramm Gefäßabbrüche und Gefäßrarefizierungen. Die konsekutiven Durchblutungsstörungen waren auch mit Hilfe der Thermographie nachweisbar.

Im Szintigramm waren Aktivitätsanreicherungen als Zeichen des osteogenen Umbaus zu beobachten, auch bei dem mehr diffusen Anreicherungstyp mit geringer Impulsratenerhöhung.

Tab. 8: Befundübereinstimmung von Szintigramm ($^{99m}\text{TcPP}$, ^{87}Sr) und Angiogramm (Malignitätskriterien)

	Angio + Szinti +	Angio + Szinti Ø	Angio Ø Szinti +	Angio Ø Szinti Ø
Benigne Prozesse				
n = 45	4 %	0 %	85 %	11 %
Maligne Prozesse				
n = 16	88 %	6 %	6 %	0 %

4.4. Vergleich zwischen Szintigraphie und Thermographie

Im großen und ganzen machte die Thermographie bei den verschiedenen Skelettaffektionen die gleichen Aussagen wie die Szintigraphie. Durch beide Methoden wird der Aktivitätszustand eines metabolischen Prozesses erfaßt, eine Aussage über die Artspezifität ist aber nicht möglich. Die Thermographie zeigte sich aber im Vergleich zur Szintigraphie als ein wesentlich unempfindlicheres und unspezifischeres Verfahren. So traten Knochenprozesse mit gesteigerter Osteogenese thermographisch nicht in Erscheinung, wenn sie von einem dicken Weichteilmantel überlagert waren. Die Thermographie war deshalb in der diagnostischen Treffsicherheit der Szintigraphie unterlegen (Tab. 9). In 2 Fällen brachte die Thermographie ein falschpositives Ergebnis, da bei ihr auch Weichteilprozesse, die mit einer Temperaturerhöhung verbunden sind (Thrombophlebitis, Tendopathie) zur Darstellung kamen.

Tab. 9: Befundübereinstimmung von Szintigramm ($^{99m}\text{TcPP}$, ^{+}Sr) und Thermogramm

	Thermo + Szinti +	Thermo + Szinti Ø	Thermo Ø Szinti +	Thermo Ø Szinti Ø
$^{99m}\text{TcPP}$				
(n = 49)	64 %	4 %	14 %	18 %
^{+}Sr				
(n = 59)	56 %	2 %	29 %	13 %

5. DISKUSSION

5.1. Vorteile von ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen für die Skelettdiagnostik

Bei einem Vergleich von ^{99m}Tc -Pyrophosphat bzw. ^{99m}Tc -Polyphosphat mit Radiostrontium zeigt sich eine Übereinstimmung in der Knochenaffinität, aber ein Unterschied in der Aktivitätsanreicherung in den flachen Belegknochen des Schultergürtels, des Thorax und des Beckens. Wie zuerst von PFANNENSTIEL (1972), CHARKES (1973) sowie BÜLL und FREY (1973) beschrieben, zeigen die ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen eine vermehrte Radioaktivitätseinlagerung am Sternumansatz, am Schulterblattwinkel und im Trochanter maior, was aber nicht als pathologisch gewertet werden kann. Ansonsten zeigen die ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen ein ähnliches Verteilungsmuster wie das Radiostrontium. Bei Kindern und Jugendlichen findet sich über den offenen Epiphysenfugen eine besonders starke Radioaktivitätsanreicherung. (BELL et al. 1972, CHARKES et al. 1973, HOSAIN et al. 1973). Bei Kenntnis dieses spezifischen Verteilungsmusters von ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen bietet die Interpretation der Szintigramme keine Schwierigkeit, sodaß "falsch positive" Befunde vermieden werden können.

Die unterschiedliche chemische Struktur und der differente Anreicherungsmechanismus der ^{99m}Tc -Phosphate, über den noch genauere Untersuchungen ausstehen, lassen in der Lokalisationsdiagnostik von Skeletterkrankungen einen Unterschied zu Radiostrontium erwarten. Die bei 42 Patienten durchgeführten Szintigramme mit ^{85}Sr und ^{99m}Tc -Polyphosphat im Vergleich zeigen jedoch die gleiche diagnostische Treffsicherheit. Auch der Ergebnisvergleich mit einem Kontrollkollektiv von 180 Radio-Strontiumszintigrammen (^{85}Sr , ^{87m}Sr) ergibt hinsichtlich Lokalisation und Anreicherungstyp keine prinzipiellen Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der verschiedenen Skeletterkrankungen. Zu einem ähnlichen

Ergebnis kamen auch andere Autoren (GEORGI et al. 1973).

Da die ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen in der Lokalisationsdiagnostik sich dem Radiostrontium als ebenbürtig erweisen, bekommen sie in der Knochenszintigraphie immer mehr Bedeutung. Dies um so mehr, da sie aufgrund ihrer günstigen biologischen und physikalischen Eigenschaften nahezu optimal die anfangs erwähnten Forderungen an ein knochenaffines Radiopharmazeutikum erfüllen. Im folgenden soll eine Reihe von Vorteilen dargelegt werden, die ^{99m}Tc -Pyrophosphat und ^{99m}Tc -Polyphosphat gegenüber Radiostrontium auszeichnen.

5.1.1. Bildqualität

Im Vergleich zu Radiostrontium zeichnen sich die ^{99m}Tc -Phosphatszintigramme durch eine deutlich bessere Detaillierbarkeit aus, was die topographische Zuordnung zum Röntgenbild und die szintigraphische Befund-Beurteilung wesentlich erleichtert.

Die Ursachen hierfür liegen neben der besseren Kollimierbarkeit des ^{99m}Tc vor allem in der höheren Weichteilclearance der ^{99m}Tc -Phosphatkomplexe. Dadurch wird das sogenannte "target-non-target-Verhältnis" wesentlich früher erreicht als bei Radiostrontium. Bereits 2 Stunden nach der Injektion liegt ein so günstiges Verhältnis von Knochen- und Weichteilradioaktivität vor, daß szintigraphische Aufnahmen von guter Qualität erhalten werden können, wie dies auch tierexperimentelle Arbeiten bestätigen (KEYL 1973). Der beste Zeitpunkt zur Szintigraphie liegt 2 - 4 Stunden nach Applikation des Radiopharmazeutikums. Eine szintigraphische Aufnahme später als 2 Stunden bringt, wie GEORGI u. Mitarbeiter (1973) bestätigen, nur noch eine unwesentliche Verbesserung des Szintigramms.

^{99m}Tc -Pyrophosphat unterscheidet sich von ^{99m}Tc -Polyphosphat durch eine schnellere ossäre Initialakkumulation und

eine höhere Weichteilclearance (BÜLL und FREY 1973). So kann bei Kindern und Jugendlichen bereits 90 Minuten nach der Injektion mit der szintigraphischen Untersuchung begonnen werden. In der Bildqualität unterscheiden sich die ^{99m}Tc -markierten Pyrophosphate und Polyphosphate nicht wesentlich. Dies wird von verschiedenen vergleichenden tierexperimentellen und klinischen Arbeiten bestätigt (QUINN et al. 1973, GEORGI et al. 1973, LÜTOLF et al. 1973).

Eine Abhängigkeit der Bildqualität vom Alter des Probanden, wie sie nach verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen zu erwarten wäre (THRALL u. Mitarbeiter 1973, KEYL 1973), konnte nicht beobachtet werden. Die rasche Clearance von ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen, wie sie bei normalen Weichteilen vorliegt, wird allerdings bei pathologischen Weichteilverhältnissen verlangsamt. Insbesondere bei Knochenprozessen mit parossaler Weichteilreaktion (z.B. floride PcP, akute Osteomyelitis, tumoröse Prozesse) kann es in der szintigraphischen Darstellung zu einer Überlagerung der Skelettveränderungen durch eine protrahierte Weichteilanreicherung kommen. Auch im Tierexperiment fand sich bei entzündlich veränderten Weichteilen eine etwa 4-fach erhöhte ^{99m}Tc -Pyrophosphatkonzentration (KOUTULLIDIS et al. 1973, BÜLL 1974). Wenn dieses Phänomen auch bei ^{85}Sr vorliegt (KOLB et al. 1970), so sind die Weichteilüberlagerungen aber nie so ausgeprägt wie bei ^{99m}Tc -markierten Phosphatverbindungen.

30 bis 60 Prozent der nicht skelettgebundenen ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen wird 3 - 6 Stunden nach der Applikation über die Niere ausgeschieden. Somit erfolgt im Szintigramm immer eine deutliche Nierendarstellung, die aber im allgemeinen keine Erschwerung für die diagnostische Beurteilung der Wirbelsäule bedeutet.

Bei der Metastasendiagnostik kann man gelegentlich sogar eine Doppelinformation erhalten, wenn nicht nur die Wirbel-

säule, sondern auch die Niere befallen ist.

Die störende Überlagerung des mittleren Beckenabschnittes durch die gefüllte Harnblase muß durch Blasenentleerung vor der szintigraphischen Untersuchung des Beckens vermieden werden, außerdem kann durch diuretische Maßnahmen die Aktivitätskonzentration in der Blase reduziert werden (PFANNENSTIEL 1972, HENNE et al. 1973).

Bei der Verwendung des ^{99m}Tc -Pyrophosphatkomplexes kommt es nicht selten auch zu einer Darstellung der Leber, gelegentlich auch der Milz. Die starken Schwankungen hinsichtlich der Leberdarstellung sind wahrscheinlich auf eine ungenügende Komplexbildung in vitro zurückzuführen, so daß ein größerer Teil der Aktivität als Pertechnat appliziert wird (GEORGI et al. 1973).

5.1.2. Kamera-Szintigraphie

Mit seiner niedrigen monoenergetischen Gammastrahlung von 140 keV liegt ^{99m}Tc in einem so günstigen Energiebereich, daß im Gegensatz zu ^{85}Sr und ^{87m}Sr eine Szintillationskamera verwendet werden kann. Wenn auch wegen des kleineren Bildausschnittes die topographische Zuordnung des szintigraphischen Befundes zum Röntgenbild unter Umständen erschwert sein kann, so wird die Detailerkennbarkeit aber noch verbessert. Der entscheidende Vorteil der Kamera-Szintigraphie liegt aber in der kurzen Untersuchungszeit, was insbesondere bei schwerkranken Patienten oder bei Kindern, die nicht längere Zeit still liegen können, von Bedeutung ist.

Einen hohen Wert hat die Kamera-Szintigraphie bei der Metastasensuche, da in kurzer Zeit alle Körperabschnitte hintereinander erfaßt werden können. Hierbei zeigte sie sich der bisher gebräuchlichen Profilmessung dadurch überlegen, daß pathologische Prozesse sofort lokalisiert werden kön-

nen, und nicht nur eine orientierende Suche durchgeführt wird.

Die sehr kurze Untersuchungsdauer erlaubt die Anfertigung mehrerer Szintiphotos in kurzen Zeitabständen, so daß Informationen über rasch ablaufende Veränderungen im radioaktiven Verteilungsmuster erhalten werden können. Man hat damit die Möglichkeit, den dynamischen Vorgang der Radionuklidkinetik zu erfassen.

Mit einem nachgeschalteten Computersystem wird neben der rein qualitativen Befunddokumentation (Sequenz-Szintigramm) auch eine quantitative Beurteilung der Radionuklidkinetik möglich (quantitative osseäre Funktionsszintigraphie). Es wird hierbei nach der Untersuchung durch Abrufung der auf Magnetband gespeicherten Kamerainformation die im jeweiligen Fall interessierende Knochenregion einer Funktionsanalyse unterzogen. Die Änderung des Aktivitätsprofils in der ausgewählten Knochenregion wird in einer Zeitaktivitätskurve als Funktion der Zeit wiedergegeben ("region of interest-Technik").

Mit dieser Technik lassen sich hyper- von hypovascularisierten Knochenprozessen unterscheiden, was bisher mit dem Scanner-Szintigramm nicht möglich war (HÖR et al. 1973). Möglicherweise lassen sich in der Zukunft durch die Funktionsanalyse noch weitere differentialdiagnostische Kriterien erarbeiten.

Erst durch die ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen kann man auch in der nuklearmedizinischen Knochendiagnostik mit Sequenz- u. Funktionsszintigraphie arbeiten, wie es bei anderen Organen (Niere, Herz, Leber) bereits seit Jahren üblich ist.

5.1.3. Strahlenbelastung

Ein weiterer Vorteil der ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen liegt in ihrer geringen Strahlenbelastung (SUBRAMANIAN et al. 1971, 1972). Nach den Angaben von GEORGI u. Mitarb. (1973) liegt die Strahlenbelastung für das Knochensystem durch ^{99m}Tc -Polyphosphat bei 0,06 mrad/ μCi , für den Ganzkörper bei 0,01 mrad/ μCi . Sie ist damit wesentlich niedriger als nach der Applikation von ^{85}Sr und liegt ungefähr im Bereich von ^{87m}Sr und ^{18}F . In Anbetracht der kurzen physikalischen Halbwertszeit können einem erwachsenen Patienten 10 bis 15 mCi pro Untersuchung injiziert werden. Bei dieser Dosierung liegt die Strahlenbelastung für das Skelett zwischen 450 und 580 mrad, für die Gonaden zwischen 170 und 210 mrad und für den Ganzkörper zwischen 120 und 160 mrad. Wegen der renalen Ausscheidung der ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen wird eine Nierenbelastung zwischen 870 und 900 mrad sowie einer Blasenbelastung zwischen 370 und 900 mrad angenommen.

Durch die relativ geringe Strahlenbelastung des Skeletts und des Ganzkörpers eignen sich die ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen in besonderem Maße für Untersuchungen im pädiatrischen Bereich (BELL et al. 1972), wobei allerdings niedriger dosiert werden muß (WEBSTER et al. 1973).

5.1.4. Toxizität

Da die Phosphate mit Kalzium Chelate bilden, sollte bei Patienten mit niedrigem Serumcalciumspiegel die Applikation von ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen mit Vorsicht vorgenommen werden. Der Calcium- und Phosphatspiegel im Serum ändert sich jedoch nach Verabreichung hoher Phosphatmengen nicht (SUBRAMANIAN u. Mitarb. 1972). Bei den üblichen Dosen sind weder von Seiten der Phosphate noch von Seiten des Zinns toxische Nebenreaktionen zu erwarten (SUBRAMANIAN et al. 1972, HOPKINS et al. 1973). Bei den eigenen

Untersuchungen sind nach der intravenösen Injektion von ^{99m}Tc -Pyrophosphat und ^{99m}Tc -Polyphosphat keinerlei Unverträglichkeitserscheinungen oder Nebenreaktionen aufgetreten. Die mittlere Letaldosis des ^{99m}Tc -Pyrophosphat beträgt bei der Maus 72,5 mg/kg Körpergewicht (PEREZ et al. 1972), die des ^{99m}Tc -Polyphosphats 100 mg/kg Körpergewicht (SUBRAMANIAN et al. 1972). Zinn ergibt selbst bei einer Dosierung von 350 mg/kg Körpergewicht bei einem Kaninchen keine histopathologischen Veränderungen (FISCHER 1957). Außerdem beträgt die Toxizität des komplexgebundenen Zinns nur noch ein Viertel derjenigen des freien Zinns (MURRAY et al. 1972). Die applizierten Dosen liegen daher weit unterhalb der Grenzdosis, so daß mit einer toxischen Gefährdung nicht zu rechnen ist.

5.1.5. Wirtschaftlichkeit

Von einem gewissen Vorteil ist die einfache Präparation der ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen. Mit einem ^{99m}Tc -Generator können die Komplexverbindungen ohne Schwierigkeiten in jedem nuklearmedizinischen Laboratorium hergestellt werden. Da ^{99m}Tc bereits allgemein für andere Organsysteme angewandt wird, läßt sich die Herstellung der ^{99m}Tc -Phosphatkomplexe ohne besonderen Aufwand und somit wirtschaftlich günstig einbeziehen.

5.2. Klinische Bedeutung der Skelettszintigraphie

5.2.1. Metastasen

Die größte klinische Bedeutung der Skelettszintigraphie liegt in der **F r ü h e r k e n n u n g** von Knochenmetastasen. Aus autoptischen Untersuchungen ist bekannt, daß Knochenmetastasen nur bei jedem zweiten Patienten röntgenologisch erfaßt werden. Abgesehen von den Fällen mit Be-

fall radiologisch schwer zugänglicher Gebiete der Wirbelsäule und des Beckens ist die Ursache hierfür darin zu sehen, daß Knochenläsionen im Röntgenbild erst bei einer Demineralisierung von über 30 Prozent identifiziert werden (CHARKES et al. 1964). Nach ALBERS et al. (1965) können spongiöse Veränderungen im Wirbelkörper unter 0,5cm Durchmesser auch bei Anwendung der Tomographie in hypozykloider Verwischung nicht erkannt werden. Ferner beträgt der röntgenologisch wahrnehmbare Minstdickenunterschied für Knochen 0,2 - 1,1cm bei einer Röhrenspannung von 50 - 220 kV (SPIEGLER 1966).

Mit der Skelettszintigraphie hat man die Möglichkeit, noch früher als die Röntgendiagnostik eine fokale Steigerung der Knochenstoffwechselaktivität nachzuweisen. Die Angaben über szintigraphisch nachgewiesene und radiologisch nicht entdeckte Skelettmetastasen schwanken für ^{87m}Sr , ^{85}Sr und ^{18}F je nach Autor zwischen 10 - 50 Prozent. (FLEMMING et al. 1961, COREY et al. 1962, GYNNING et al. 1961, BRADY et al. 1962, CHARKES u. SKLAROFF 1964, CEDERQUIST 1964, SIMPSON u. ORANGE 1965, KOLAR et al. 1967, BESSLER 1967 u.v.a.).



a



c



d

b

Abb. 1:

Metastasensuche bei 65j.
Mann mit Prostatakarzinom
a) Beckenübersicht a.p.
b) 85 Sr-Szintigramm p.a.
c) Brustwirbelsäule seitl.
d) Kamera-Szintigramm mit
99mTc-Polyphosphat p.a.

Beachte: Radioaktivitäts-
anreicherung BWS und re.
Ileosakralgelenk bei neg.
Röntgenbefund.

In Einzelfällen wurden Metastasen bereits 11 Monate, bevor sie im Röntgenbild erschienen, szintigraphisch nachgewiesen (KOLAR et al. 1967).

In der vorliegenden klinischen Untersuchung konnten mit ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen Skelettmetastasen von histologisch verifizierten Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen und Hypernephromen in einem Viertel der Fälle erfaßt werden, bevor sie im Röntgenbild sichtbar wurden. Außerdem wurden in mehreren Fällen mit radiologisch gesicherten Metastasen noch weitere unbekannte Skelettmetastasen nachgewiesen. Wie bei Radiostrontium oder ^{18}F fielen osteoplastische Metastasen durch eine stärkere Radioaktivitätsanreicherung auf, während die Aktivitätsaufnahme bei osteolytischen Metastasen geringer war.

Im Vergleich mit ^{85}Sr und ^{87m}Sr zeigten sich die ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen in der Treffsicherheit bei der Metastasensuche als überlegen. Nach den Untersuchungen von SILBERSTEIN u. Mitarb. (1973) besteht auch eine Überlegenheit von ^{99m}Tc -Polyphosphat gegenüber ^{18}F , da nur 56% der mit ^{99m}Tc -Polyphosphat erfaßten Herde mit Radiofluor nachgewiesen werden konnten.

Bei der Metastasensuche bekommt die Verwendung von Technetium-Phosphatverbindungen eine besondere Bedeutung, da nur durch sie die Möglichkeit besteht, eine Szintillationskamera zu verwenden. Mit der ANGER-Kamera lassen sich alle Körperabschnitte innerhalb kurzer Zeit erfassen und ein Überblick über das gesamte Skelett gewinnen. Da hierbei pathologische Knochenprozesse sofort topographisch erfaßt werden, ist die Kameraszintigraphie mit ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen auch der orientierenden Metastasensuche des Profilsclannings mit ^{85}Sr überlegen (FREY et al. 1967, 1971).

Die Diagnose einer Metastase aufgrund einer szintigraphischen Früherfassung vor der radiologischen Manifestation



Abb. 2:

Pathologische Fraktur rechter Schenkelhals
bei 61jährigem Mann

a) Röntgennativaufnahme

b) Kameraszintigramm vom Becken und

c) vom rechten Hüftgelenk mit ^{99m}Tc -Polyphosphat

Durch das Kameraszintigramm wurde außer einer Anreicherung im rechten Hüftgelenk ein bisher unbekannter Herd im Bereich des rechten Beckenkammes gefunden.

darf allerdings in allen Fällen nur dann gestellt werden, wenn der Primärtumor bekannt ist und aufgrund des Röntgenbildes andere Skelettveränderungen, wie degenerative oder entzündliche Prozesse, ausgeschlossen werden können (CHARKES u. SKLAROFF 1964, de NARDO et al. 1968, BESSLER 1970, WILLVONSEDER et al. 1972).

5.2.2. Primäre Knochentumore und tumorähnliche Skelett- affektionen

Im Rahmen der Früherkennung von primären Knochentumoren hat die Szintigraphie keine besondere Bedeutung, da hierfür im allgemeinen die Röntgendiagnostik für die Beurteilung ausreicht.

Auch für die Abklärung der biologischen Dignität gibt es bisher in der Knochenszintigraphie keine Kriterien. Hierin ist die Szintigraphie der Angiographie eindeutig unterlegen. Zwar weisen die malignen Knochentumoren im allgemeinen hohe Aktivitätseinlagerungen auf, aber genauso lagern auch benigne Tumoren und tumorähnliche Skelettläsionen die osteotropen Radionuklide ein. Vielleicht wird es aber in der Zukunft möglich sein, mit Hilfe der Sequenz- und Funktionsszintigraphie differentialdiagnostische Kriterien der primären Knochentumoren zu erhalten.

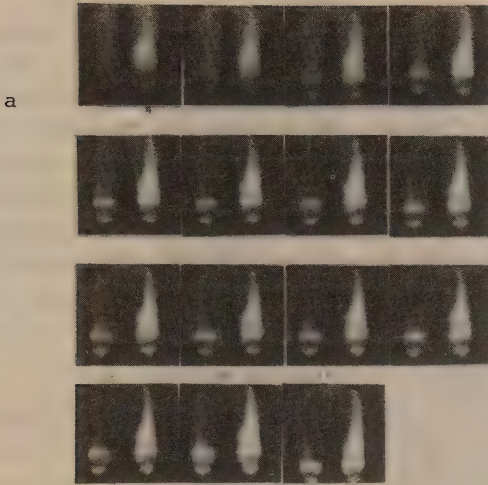
Bei der Beurteilung der **A u s d e h n u n g** eines Knochenprozesses hat die Szintigraphie einen hohen diagnostischen Wert. So weisen Chondrosarkome und Ewingsarkome häufig eine weit größere Ausdehnung auf, als nach dem Röntgenbild zu erwarten wäre. Daher kann die Szintigraphie ähnlich wie die Angiographie Informationen für die Art und das Ausmaß der Therapie liefern (BESSLER 1969, FASSBENDER et al. 1969, DREYER et al. 1973).

Auch bei der **V e r l a u f s b e o b a c h t u n g** von tumorösen Knochenprozessen hat die Szintigraphie klinische



Abb. 3a: Osteosarkom re Femur bei 8jährigem Jungen:
a) Tomogramm b) Thermogramm; c,d) Angiogramm

Deutliche Überwärmung im Bereich des distalen Oberschenkels, Malignitätszeichen im Angiogramm.



b

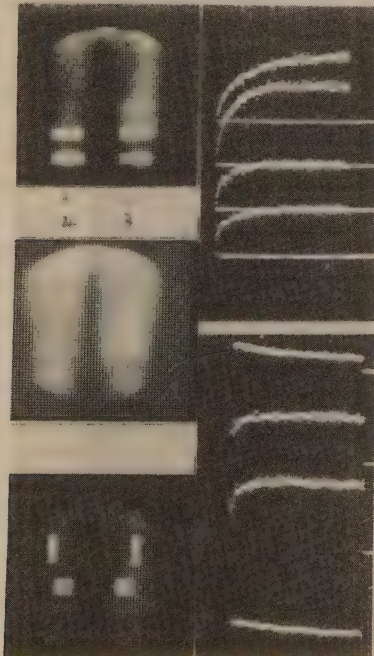


Abb. 3b:

Osteosarkom re Femur bei
8j. Jungen:

- a) Sequenzszintigramm mit
Szintillationskamera
- b) Ableitung von Zeitakti-
vitätskurven aus "regions
of interest" (im Kern-
speicherszintigramm ein-
gezeichnet).

Beachte: Akkumulationstyp
(Kurven 2,3) als Ausdruck
vermehrter Anreicherung von
 ^{99m}Tc -Polyphosphat, blutpa-
ralleler Abfall der Radioak-
tivitätszeitkurven (1,4) über
korrespond. gesunder Knochen-
region.

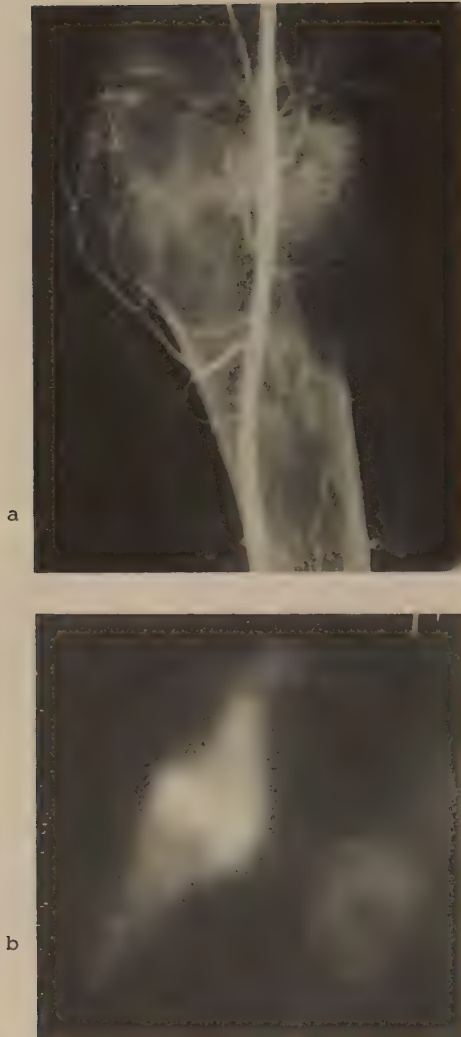


Abb. 4: Rezidiv eines Riesenzelltumors des dist. Femur-
endes bei 46j. Frau

a) Arteriogramm

b) Kameraszintigramm beider Kniegelenke mit
 ^{99m}Tc -Polyphosphat

Deutliche Radionuklidanreicherung rechts.

Bedeutung. So kann ein Anstieg der Radionuklidablagerung als ein Fortschreiten des Knochenprozesses, eine Abnahme der Radionuklidaufnahme nach Bestrahlung oder cytostatischer Behandlung eines malignen Knochenprozesses als Remission gewertet werden, auch wenn radiologisch der Befund unverändert bleibt. Andererseits kann ein Positiv-Werden des Szintigramms nach Bestrahlung eine beginnende Osteogenese und somit Konsolidierung des Knochenprozesses anzeigen (FREY 1971). Hierbei bleibt aber die Zuordnung zum Röntgenbild für die Beurteilung unerlässlich.

Bei b e n i g n e n K n o c h e n t u m o r e n oder tumorähnlichen Knochenaffektionen ohne Wachstumstendenz findet sich häufig eine konstant erhöhte Radioaktivitätsanreicherung über längere Zeit hinweg. Bei der Überwachung von semimalignen Tumoren mit Entartungstendenz kann ein Zunehmen der Radioaktivitätsanreicherung auf ein Fortschreiten des Prozesses hinweisen. Zur Verlaufkontrolle nach Operationen ist die Szintigraphie weniger geeignet, da die operationsbedingte Erhöhung der Radioaktivitätseinlagerung mehrere Monate lang bestehen bleibt.

Bei der f i b r ö s e n K n o c h e n d y s p l a s i e-JAFFÉ-LICHTENSTEIN kann die Diagnose zwar nur radiologisch gestellt werden, aber weder das Röntgenbild noch das Angiogramm liefern ausreichende Informationen über Progression oder Stillstand der Erkrankung (HIPPE 1961, MUCCHI et al. 1966). Mit dem Szintigramm und dem Thermogramm dagegen kann die Knochenstoffwechselsteigerung bei der fibrösen Knochendysplasie nachgewiesen werden (BLAU et al. 1963, SCHEER et al. 1968, KOLAR et al. 1968, UMEK et al. 1971, DREYER u. GEORGI 1972). Bei der vorliegenden Untersuchung mit ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen ließen sich sogar einzelne umschriebene Aktivitätsherde innerhalb eines fibrös-cystisch veränderten Knochens abgrenzen, so daß eine lokale Beurteilung des Aktivitätszustandes möglich war. Somit macht die

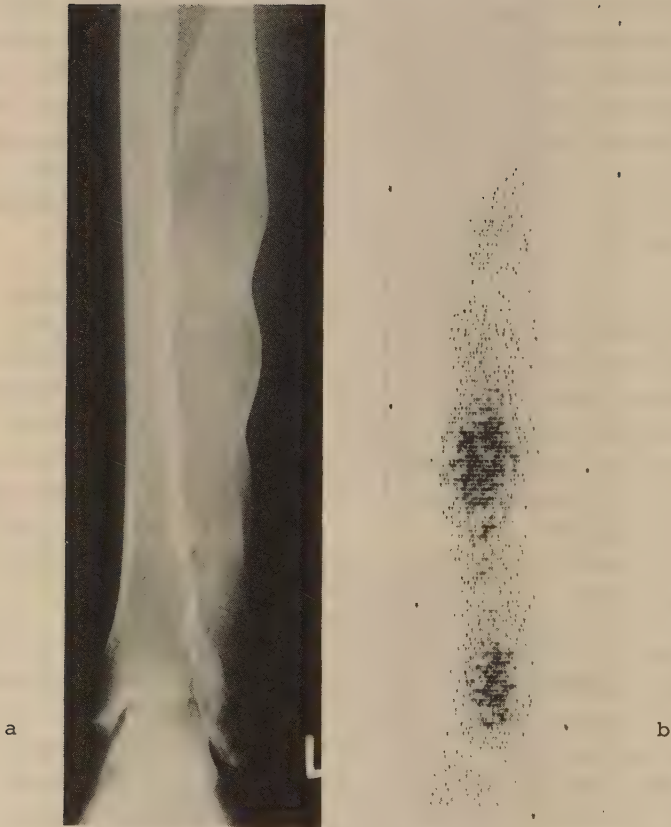


Abb. 5: Fibröse Knochendysplasie der linken Fibula
bei 29j. Frau:
a) Röntgenbild
b) Scannerszintigramm mit ^{99m}Tc -Polyphosphat
Deutliche fokale Radionuklideinlagerung.

Szintigraphie wertvolle Aussagen für die Beurteilung der Lokalisation und des Zeitpunktes für eine eventuell notwendig werdende Stellungskorrektur. Übereinstimmend mit den Beobachtungen von UMEK (1971) konnte anhand der szintigraphischen und thermographischen Untersuchungen festgestellt werden, daß auch nach erreichter Skelettreife der Krankheitsprozeß andauert, was aber wegen der geringen Zahl der Fälle noch nicht endgültig beurteilt werden kann.

5.2.3. Entzündliche Knochen- und Gelenkerkrankungen

Durch die entzündliche Hyperämie und die erhöhte Stoffwechselaktivität der Osteoplasten werden auch bei den entzündlichen Gelenkerkrankungen knochenaffine Radionuklide vermehrt eingelagert, wie es für Radiostrontium und Radiofluor bei akuten und chronisch-rezidivierenden Osteomyelitiden (BAUER u. WENDEBERG 1959, DYMLING u. WENDEBERG 1965, KOLAR et al. 1968, HÖR et al. 1969) und bei bakteriellen und rheumatischen Arthritiden (De NARDO 1968, FREY et al. 1967, KOLAR et al. 1968, ROSENTHAL 1965) beschrieben wurde.

Auch in der vorliegenden Untersuchung mit ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen zeigte sich eine vermehrte Ablagerung in entzündlichen Knochenprozessen und zwar nicht nur bei der akuten Osteomyelitis, sondern auch bei den chronisch-sklerosierenden Formen. In Frühfällen wurde bei noch negativem Röntgenbefund bereits ein positives Szintigramm erhalten. Auch zur Frühdiagnose einer Spondylitis oder einer kindlichen Coxitis ist die Szintigraphie geeignet.

Außerdem kann durch Beobachtung des Verschwindens oder des Wiederauftretens einer Aktivitätsanreicherung eine Therapiekontrolle durchgeführt werden. Dabei ist aber zu beachten, daß auch nach sistierender Fisteleiterung und Normalisierung der radiologischen und serologischen Befunde eine

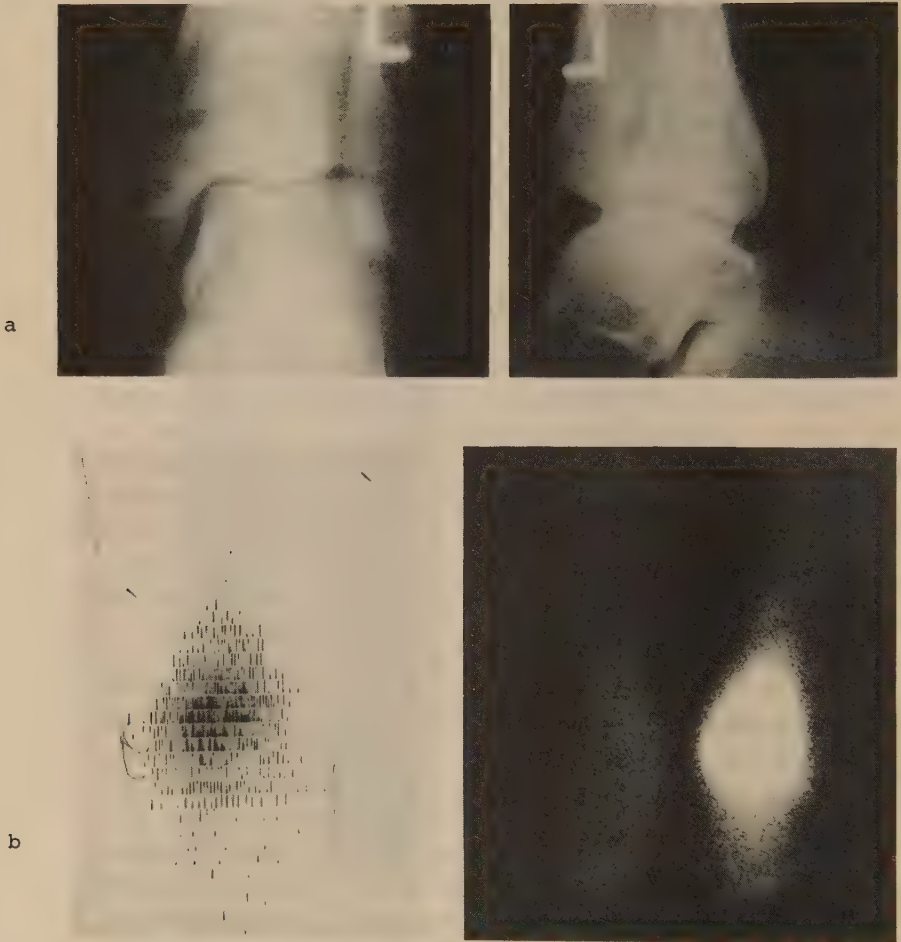
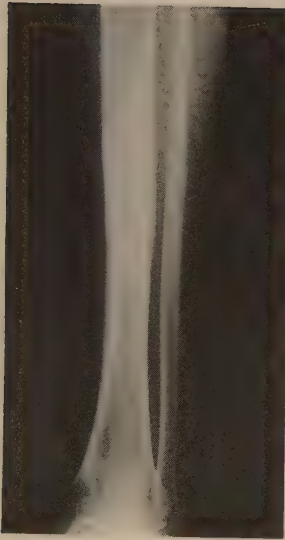
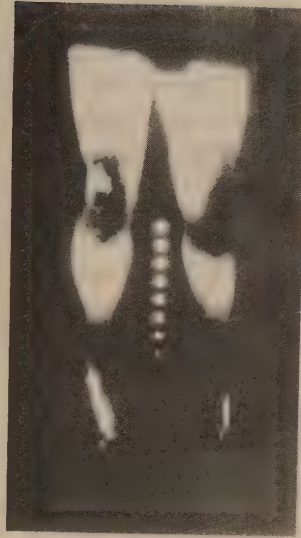


Abb. 6: Brodie-Abszeß distale Tibia links bei 33jährigem Mann
 a) Röntgenaufnahme ap und seitlich
 b) Scannerszintigramm mit ^{99m}Tc -Polyphosphat
 c) Kamera-Szintigramm beider Sprunggelenke mit ^{99m}Tc -Polyphosphat

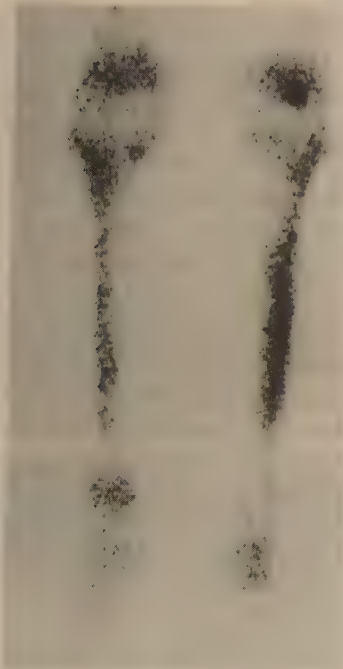
Deutliche Radionuklideinlagerung im Bereich d. li. Sprunggelenks.



a



b



c

Abb. 7: Chron. rezidiv.Osteomyelitis re Tibia bei 20jährigem Mann
 a) Röntgennativaufnahme
 b) Thermogramm
 c) ^{99m}Tc -Pyrophosphat-szintigramm

Deutliche Radioaktivitätsanreicherung im Bereich des rechten Tibiaschaftes.

leichte Radioaktivitätsanreicherung über mehrere Jahre bestehen bleibt. Daher ist aus dem Szintigramm der Zeitpunkt für eine Reoperation nach vorangegangener Osteomyelitis nicht sicher ableitbar.

Auch bei der primär-chronischen Polyarthrititis ermöglicht die ^{99m}Tc -Phosphatszintigraphie eine Beurteilung von Lokalisation und Aktivitätszustand des Krankheitsprozesses, wobei der Informationswert der Thermographie erreicht wird (KEYL 1975). Bei der Verwendung von ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen kommen im Gegensatz zu Radiostrontium hierbei auch die kleineren Gelenke zu einer guten Darstellung.

5.2.4. Degenerative Gelenkerkrankungen

Arthrotische Gelenkveränderungen und aseptische Knochennekrosen zeigten eine vermehrte Aufnahme der ^{99m}Tc -Phosphatverbindungen. Die Radionuklideinlagerung erfolgt bei den aseptischen Knochennekrosen nicht in den nekrotischen Knochenbezirken, sondern in den Randzonen gesteigerter Osteogenese (BESSLER 1968 u. 1969, ATKINS et al. 1968, FASSBENDER et al. 1969, JASINSKI et al. 1966, FEINE und ZUM WINKEL 1969).

Während bei der Hüftkopfnekrose die Zonen reparativer Vorgänge fokale Anreicherungen zeigen, weisen beim Morbus Scheuermann und beim Morbus Calvé die befallenen Wirbelsäulenabschnitte eine mehr diffuse Radioaktivitätserhöhung auf.

Bei der Lockerung einer implantierten Endoprothese nach Alloarthroplastik kann die szintigraphische Untersuchung, die die gesteigerten Umbauvorgänge des knöchernen Prothesenlagers erfaßt, eine gewisse diagnostische Hilfe leisten. Dabei ist aber zu beachten, daß der operativ bedingte, vermehrte Knochenumbau eine Radioaktivitäts-

Abb. 8:

Primär chronische Polyarthritides des linken Handgelenkes bei 45j. Frau:

- a) Röntgennativaufnahme
- b) Scanner-Szintigramm mit ^{99m}Tc -Polyphosphat,
- c) Kamera-Szintigramm beider Hände und beider Füße mit ^{99m}Tc -Polyphosphat.

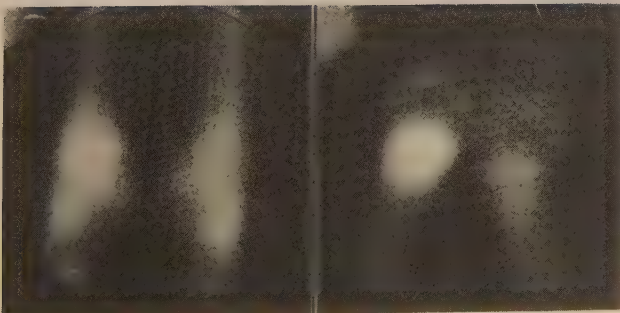
Als Nebentbefund vermehrte Aktivitätsanreicherung im rechten Sprunggelenk.



a



b



c



Abb. 9: Pfannenlockerung nach Totalalloarthroplastik des rechten Hüftgelenkes bei 37jähriger Frau:
 a) Röntgennativaufnahme, b) Arthrogramm,
 c,d) Kamera- und Scannerszintigramm mit ^{99m}Tc -Polyphosphat.
 Lockerungsnachweis durch Arthrogramm und Szintigramm
 (fokale Anreicherung Pfannendach).

erhöhung über einen Zeitraum von ca. 9 Monaten bewirkt. Eine vermehrte Knochenumbaurate nach diesem Zeitpunkt spricht für eine Lockerung oder einen Infekt (VENOHR et al. 1972). Daher ist im ersten Jahr nach der Operation das Arthrogramm zur Abklärung einer Endoprothesenlockerung vorzuziehen (KEYL u. HEPP 1973).

5.2.5. Sonstige Skelettveränderungen

Für die Beurteilung der Konsolidierungsvorgänge nach **F r a k t u r e n** sind im allgemeinen die herkömmlichen klinischen und radiologischen Untersuchungsmethoden völlig ausreichend. Bei radiologisch schwer beurteilbaren Skelettabschnitten allerdings kann die Szintigraphie Informationen zum Nachweis oder Ausschluß von Frakturen liefern (BESSLER 1969, BAUER et al. 1963, FUEGER 1973). Außerdem können szintigraphisch frische Frakturen von pseudarthrotisch verheilten Absprengungen und akzessorischen Knochen unterschieden werden.

Bei der **M y o s i t i s o s s i f i c a n s** zeigt eine hohe Aktivitätsanreicherung von ^{99m}Tc -Polyphosphat eine noch nicht abgeschlossene Konsolidierungsphase an, die eine chirurgische Behandlung noch nicht erlaubt.

Bei den idiopathischen **S k o l i o s e n** kommt es im Bereich der Hauptkrümmung zu einer mäßig erhöhten diffusen Radioaktivitätsablagerung. Daraus können aber keine sicheren Rückschlüsse auf die Progredienz der Erkrankung gezogen werden (DREYER u. GEORGI 1972).

6. ZUSAMMENFASSUNG

An der Orthopädischen Universitätsklinik München wurde in der Zeit vom 1.1.1973 bis zum 31.12.1973 bei 220 Patienten insgesamt 234 Szintigraphien mit ^{99m}Tc -Pyro- bzw. Polyphosphat und bei 161 Patienten 180 ^{85}Sr - bzw. ^{87m}Sr -Szintigraphien durchgeführt. In dem Patientenkollektiv wurden unterschiedliche Knochenerkrankungen aus dem Bereich der Metastasen, der primären Tumoren und der entzündlichen und degenerativen Prozesse erfaßt.

Der Vergleich mit Röntgenaufnahmen ergab in 82% der Fälle eine Übereinstimmung, in 6% war nur das ^{99m}Tc -Polyphosphatszintigramm, in 12% nur das Röntgenbild positiv.

Bei der Metastasensuche fand sich in 24% der Fälle ein positiver Befund des ^{99m}Tc -Polyphosphatszintigramms bei noch stummen Röntgenbild. Die röntgenpositiven Metastasenfälle erwiesen sich sämtlich auch im ^{99m}Tc -Polyphosphatszintigramm als positiv, wohingegen das Radiostrontiumszintigramm bei 10% negativ war. Auch bei den entzündlichen Skelettaffektionen fielen die ^{99m}Tc -Polyphosphatszintigramme häufiger positiv aus als bei der Verwendung von Radiostrontium.

94% der malignen und 89% der benignen Tumoren reicherten die Radionuklide an, so daß die Dignität nur mit Hilfe der Angiographie festgestellt werden konnte.

Die Thermographie zeigte sich gegenüber der Szintigraphie als ein wesentlich unempfindlicheres und unspezifisches Verfahren.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Aarts, N.J.M.: Thermography in malignant and inflammatory diseases of the bones.
In: S.F.C. Heerma van Voss and P. Thomas:
Medical Thermography. Karger, Basel-New
York 1969
- Ackerhalt, R.E., M. Blau, S. Baksui, J.A. Sondel:
A comparative study of three ^{99m}Tc -labeled
phosphorus compounds and ^{18}F -fluoride
for skeletal imaging.
J. Nucl. Med. 14 (1973) 523
- Albers, P., L.V. Habighorst:
Zur röntgenologischen Darstellbarkeit
von Wirbelkörperdefekten im Schichtbild.
Fortsch. Röntgenstr. 102 (1965) 501
- Anger, H.O.: Use of a gamma ray pinhole camera for in
vivo studies.
Nature (Lond.) 170 (1952) 200
- Anger, H.O.: The scintillation-camera for radioisotope
localization.
Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik,
Schattauer, Stuttgart 1967
- Atkins, H.L., P. Richards:
Demonstration of bone infarct by scintillation
scanning with ^{99m}Tc colloid.
J. Nucl. Med. 9 (1968) 163
- Bauer, G.C.H., A. Carlsson, B. Lindquist:
A comparative study of metabolism of
 ^{90}Sr and ^{45}Ca .
Acta physiol. scand. 35 (1955) 56

Bauer, G.C.H., R.D.Ray:

Kinetics of strontium in man.

J.Bone Jt. Surg. 40A (1958) 171

Bauer, G.C.H., B.Wendeberg:

External counting of Ca^{47} and Sr^{85} in studies of localized skeletal lesions in man.

J.Bone Jt. Surg 41B (1959) 558

Bauer, G.C.H.:

Kinetics of bone diseases.

In: H.M.Forst: Bone biodynamics. Brown, Boston 63

Bell, E.G., R.J.Blair, G.Subramanian, J.G. Mc Afee:

Evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -polyphosphate bone scanning for neoplastic skeletal disease.

J.Nucl.Med. 13 (1972) 413

Bessler, W.:

Röntgenologische, szintigraphische und serologische Untersuchungen bei Knochenmetastasen.

Radiobiol. Radiother. 8 (1967) 749

Bessler, W.:

Szintigraphie mit Strontium 85 bei Knochenmetastasen.

Fortschr.Röntgenstr. 106 (1967) 43

Bessler, W.:

Skelettszintigraphie mit Radiostrontium.

In: R.Glauner, A.Rüttimann, P.Thurn, M.Viamonte, E.Vogler: Ergebnisse der medizinischen Radiologie. Thieme, Stuttgart 1969

Bessler, W.:

Röntgenologische, autoradiographische und szintigraphische Befunde bei Femurkopfknekrose.

Fortschr.Röntgenstr. 110 (1969) 214

- Bessler, W.: Roentgenologische und szintigraphische Untersuchungsresultate bei Knochenmetastasen.
In: A.M.Leeliffe, B.Strickland: Symposium Osseum. Livingstone, Edinburgh-London 1970
- Bessler, W.: Die Skelettszintigraphie als quantitative Untersuchungsmethode.
In: H.Horst und H.W.Pabst: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin. Schattauer, Stuttgart-New York 1971
- Bessler, W.: Szintigraphische Untersuchungen bei tumorösen Knochenerkrankungen.
Helv.chir.Acta 40 (1973) 29
- Bessler, W.: Szintigraphische Untersuchungen bei Skeletterkrankungen.
Radiologe 13 (1973) 117
- Blair, R.J., E.G.Bell, G.Subramanian, J.G. Mc Afee:
Evaluation of ^{99m}Tc -polyphosphate imaging for non-neoplastic skeletal disease.
J.Nucl.Med. 13 (1972) 414
- Blau, M., Y.Laor, M.A.Bender:
Clinical experience with ^{18}F and $^{87\text{m}}\text{Sr}$ for bone scanning.
J.Nucl.Med. 4 (1963) 193
- Blau, M., R.Ganatra, M.A.Bender:
 ^{18}F -fluoride for bone imaging.
Semin.Nucl.Med. 2 (1972) 31
- Branemark, P.J.: Die Infrarot-Thermographie in der Klinik.
Dtsch.med.Wschr. 91 (1966) 961

- Brady, L.W., M.N.Croll, L.Stanton, D.Hyman, S.Rubins:
Evaluation of Calcium-45 in normal man.
Radiology 78 (1962) 286
- Büll, U., K.W.Frey:
Untersuchungen zur Knochenanreicherung
von ^{99m}Tc -Pyrophosphat, ^{99m}Tc -Polyphosphat und Radiostrontium.
Fortschr.Röntgenstr. 119 (1973) 569
- Cassen B., L.Curtis, C.W.Reed, R.L.Libby:
Instrumentation for J^{131} use in medical studies.
Nucleonics 9 (1951) 46
- Castronovo, F.P., R.J.Callahan:
New bone scanning agent: ^{99m}Tc -labeled-1-hydroxy-ethyl-ene-, 1-disodium phosphonate.
J.Nucl.Med. 13 (1973) 823
- Castronovo, F.P., M.S.Potsaid, H.P.Pendergrass:
Effects of radiation therapy on bone lesions as measured by ^{99m}Tc -diphosphonate.
J.Nucl.Med. 14 (1973) 604
- Cederquist, E.: Clinical application of whole-body counting of Sr^{85} and Ca^{47} .
Acta radiol. (Stockh.) Suppl.2 (1964) 32
- Charkes, N.D., D.M.Sklaroff:
Detection of metastatic cancer to bone by scintiscanning with strontium 87m.
Amer.J.Roentgenol. 91 (1964) 1121
- Charkes, N.D., D.M.Sklaroff:
Early diagnosis of metastatic bone cancer by photoscanning with strontium 85.
J.Nucl.Med. 5 (1964) 268

- Charkes, N.D.: Bone scanning: principles, technique, and interpretation.
Radiol.Clin.N.Amer. 8 (1970) 259
- Charkes, N.D., G.Valentine, B.Cravitz:
Interpretation of the normal ^{99m}Tc -polyphosphate rectilinear bone scan.
Radiology 107 (1973) 563
- Cohen, Y., R.Perez, R.Henry, R.Bardy, C.Pannecière:
Utilisation du pyrophosphate de sodium marqué par le Technetium 99m dans la scintigraphie du squelette.
Cr.Acad.Sci (Paris) 275 (1972) 1719
- Cohn, S.H., S.R.Bozzo, J.E.Jesseph, C.Constantinides, D.R.Huene, E.A. Cusneano:
Formation and testing of compartmental model for calcium metabolism in man.
Radiol.Res. 26 (1965) 319
- Corey, K.R., P.Kenny, E.Greenberg, J.S.Laughlin:
Detection of bone metastases in scanning studies with calcium-47 and strontium-85.
J.Nucl.Med. 3 (1962) 454
- De Nardo, G.L.: Clinical application of bone scintiscans.
Clin.Med. 75 (1968) 22
- De Nardo, G.L., S.J.Jacobson, A.Raventos:
 ^{85}Sr bone scan in neoplastic disease.
Semin.Nucl.Med. 2 (1972) 18
- Dewanjee, M.K., J.W.Fletcher, M.A.Davis:
Chemical properties and biologic distribution of Technetium-Tin-polyphosphates.
J.Nucl.Med. 13 (1972) 427

Dreyer, J., P. Georgi:

Möglichkeiten und Grenzen der Skelett-
Szintigraphie für die Orthopädie.
Aktuelle Orthopädie. Thieme, Stuttgart
1972

Dreyer, J., W. Becker, P. Georgi:

Die klinische Bedeutung der Skelettszinti-
graphie. Therapiewoche (1973) 1491.

Dymling, J. F., B. Wendeberg:

External counting of ^{85}Sr and ^{47}Ca in
localized bone infection.
Acta orthop. scand. 36 (1965) 8

Fassbender, C. W., E. Hipp, E. A. Huehn:

Klinische Gesichtspunkte zur Bedeutung
und zur Technik nuklearmedizinischer Me-
thoden bei Hüftkopfnnekrosen.
Zeitschr. Orthop. 107 (1969) 75

Fassbender, C. W., E. Hipp, E. A. Huehn:

Zur Bedeutung der Knochenszintigraphie
bei der Diagnostik von Erkrankungen der
Wirbelsäule unter besonderer Berücksich-
tigung der Tumoren.
Zeitschr. Orthop. 106 (1969) 61

Feine, U., K. zum Winkel:

Nuklearmedizin - Szintigraphische Dia-
gnostik.
Thieme, Stuttgart 1969

Fischer, H. W.:

Colloidal stannic oxide. Animal studies
on a new hepatolienographic agent.
Radiology 68 (1957) 488

- Fleming, W.H., J.D.McIlraith, E.R.King:
 Photoscanning of bone lesions utilizing
 ^{85}Sr .
 Radiology 77 (1961) 635
- French, R.J., V.R.McCready:
 The use of ^{18}F for bone scanning.
 Brit.J.Radiol. 40 (1967) 655
- Frey, K.W., A.Sonntag, M.Sch.Scheybani, O.Krauss, P.Fuchs:
 Knochenszintigraphie mit Strontium 85.
 Vergleichende Untersuchungen zwischen
 Röntgendiagnostik und Szintigraphie.
 Fortschr.Röntgenstr. 106 (1967) 206
- Frey, K.W., U.Büll: Profilmessung und Szintigraphie mit
 $^{85}\text{Strontium}$ und $^{87\text{m}}\text{Strontium}$ zur Verlaufs-
 beobachtung von Knochenerkrankungen.
 Roentgen. Bl. 24 (1971) 208
- Frey, K.W.: Profilmessung und Szintigraphie des
 Skeletts.
 In: R.Glauner: Angiologie und Szintigra-
 phie bei Knochen- und Gelenkerkrankungen.
 Thieme, Stuttgart 1971
- Fueger, G.F.: Nuklearmedizinische Untersuchungen an
 Frakturen.
 In: R.Glauner, A.Rüttimann, P.Thurn, M.
 Viamonte, E.Vogler: Ergebnisse der medi-
 zinischen Radiologie, Bd. VI Thieme,
 Stuttgart 1973
- Georgi, P., H.Sinn, S.Matzku, W.Maier-Borst, Y.W.Bahk:
 Tierexperimentelle Untersuchungen zur
 Knochenszintigraphie.
 Nucl.Med. 9 (1970) 194

Georgi, P., F. Helms, S. Matzku, H. Sinn:

Vergleichende Untersuchungen über die Anreicherung verschiedener osteotroper Radionuklide.

Dt. Röntgenkongress, Stuttgart 1972

Georgi, P., J. Dreyer, J. Clorius:

Grundlagen der Skelettszintigraphie.

Therapiewoche (1973) 1482

Georgi, P., H. Sinn, G. Erbs, R. Kubesch, F. J. Thüsing:

Vergleichende tierexperimentelle und klinische Untersuchungen über das osteotrope Verhalten von ^{18}F und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Phosphaten.

11. Intern. Jahrestagung d. Ges. Nuclearmedizin, Athen 1973

Gershon-Cohen, J.: Medical Thermography.

Amer. J. Roentgenol. 94 (1965) 735

Gros, C. H., A. Wackenheim:

Thermography.

J. Radiol. Electrol. 47 (1967) 178

Guérin, R. A., M. T. Guérin:

Intérêt diagnostique du strontium-85.

In. K. Fellingner, R. Höfer: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.

Urban und Schwarzenberg, München 1960

Gynning, J. P., S. Langeland, S. Lindberg, B. Waldeskog:

Localization with ^{85}Sr of spinal metastases in mammary cancer and changes in uptake after hormone and roentgentherapy.

Acta radiol. (Stockh.) 55 (1961) 119

Hégésippe, M., J. Beydon, A. Bardy, C. Pannecière:

Complexe de pyrophosphate d'étain marqué
au ^{99m}Tc pour la scintigraphie du squelette.
13. Congr. de la Société Italienne de Biologie
et de Médecine Nucléaires à Pise, 1972

Hégésippe, M., J. Beydon, A. Bardy, C. Pannecière:

Trousse "single step" de pyrophosphate
d'étain marqué au Technetium 99m pour
scintigraphie osseuse - préparation, études
chimiques et biologique.
IAEA Symp. Kopenhagen, 1973

Henne, W., P. Pfannenstiel, H. U. Pixberg:

Knochen- und Gelenkszintigraphie mit ^{99m}Tc -
markiertem Pyrophosphat - ein vorläufiger
Erfahrungsbericht.
Fortschr. Röntgenstr. 119 (1973) 187

Hindel R., J. N. Cecil, T. E. Sloane jr.:

Synapix-design and performance of a digital
multichannel scanner.
J. nucl. Med. 8 (1967) 319

Hipp, E.:

Die Angiographie bei Knochengeschwülsten
Enke, Stuttgart 1961

Hör, G.:

Biologische und klinische Untersuchungen
mit Radiotechnetium, Radioindiumisotopen
und deren Verbindungen.
Habilitationsschrift, München 1970.

Hör, G., K. W. Frey, W. Keyl, E. Hertel:

Vergleich von Szintigraphie und Röntgen-
diagnostik bei Osteomyelitis.
Fortschr. Röntgenstr. 110 (1969) 708

- Hör, G., W. Keyl, H. Langhammer, P. Heidenreich, M. Herzog,
G. Buttermann, H. W. Pabst:
Ergebnisse der Scanner- und Kamera-Se-
quenzszintigraphie im Vergleich mit Rönt-
gendiagnostik (Nativaufnahme, Angiographie)
und Thermographie.
11. Intern. Jahrestagung d. Ges. Nuclearmedi-
zin, Athen 1973.
- Hopkins, R. M., J. M. Creighton, D. R. van Deripe:
Preclinical tissue distribution and toxic-
ity of ^{99m}Tc -pyrophosphate - a new com-
plex for skeletal imaging.
J. Nucl. Med. 14 (1973) 409
- Hosain, F., I. B. Syed, H. N. Wagner jr., J. K. Poggenburg:
Ionic Barium ^{135}m : a new agent for bone
scanning.
Radiology 98 (1971) 684
- Hosain, F., H. Hosain, N. Wagner, L. Dunson, J. S. Stevenson:
Comparison of ^{18}F , $^{87}\text{m}\text{Sr}$, and ^{99m}Tc -labe-
led polyphosphate, diphosphonate and pyro-
phosphate for bone scanning.
J. Nucl. Med. 14 (1973) 410
- Jasinski, W. K., J. Malinowska, H. Mackiewicz, H. Siwicki,
K. Lukawska:
Strontium ^{87}m scanning of pelvic bones.
J. Nucl. Med. 7 (1966) 28
- Keyl, W., W. R. Hepp: Informationswert der Hüftarthrographie
bei Verdacht auf Prothesenlockerung.
Arch. orthop. Unfallchir. 77 (1973) 330
- Keyl, W., H. Kriegel, G. Hör, P. Heidenreich:
Biokinetik von ^{99m}Tc -Pyrophosphat.
11. Intern. Jahrestagung d. Ges. Nuclearme-
dicin, Athen 1973

- Keyl, W., G.Hör: Angiographie, Szintigraphie und Thermographie bei Knochentumoren.
Münch. med.Wschr. 116 (1974) 307
- Keyl, W.: Thermographische Untersuchungen bei primär-chronischer Polyarthrititis.
Süddt. Orthop. Kongress, Baden-Baden 1975
- Kolar, J., A.Babicky, L.Janko, V.Bek, L.Vyhnánek, A.Streda: Isotopendiagnostik bei Knochen- und Gelenkerkrankungen.
Med.Klin.62 (1967) 1738
- Kolar, J., V.Bek, L.Janko, L.Vyhnánek, A.Babicky, B.Drapelova: Zu Sinn und Grenzen der Knochendiagnostik mit ^{85}Sr .
Fortschr.Röntgenstr. 106 (1967) 216
- Kolar, J., V.Bek, A.Babicky, L.Janko, L.Vyhnánek: ^{85}Sr bei der Darstellung von Knochenmetastasen bei chirurgischen Krebskranken.
Zbl.Chir. 46 (1967) 2831
- Kolar, J., L.Vyhnánek, J.Janec, A.Streda, V.Bek, M.Kralova, A.Babicky, L.Janko: Diagnostik mit radioaktiven Isotopen in der Orthopädie.
Zeitschr. Orthop. 104 (1968) 414
- Kolb, H.: Zit.n.H.Oeser, W.Schumacher, H.Ernst, D.Frost: Atlas der Szintigraphie. De Gruyter, Berlin 70
- Koutoulidis, C., G.Stamatis, G. de Tovar, M.Panopoulos: La fixation du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tin-Pyrophosphate dans les processus inflammatoires de la mastoïde.
11. Intern.Jahrestagung d.Ges.Nuclearmedizin, Athen 1973.

Lütolf, U.M., H.D. Piroth, W. Magdeburg, I.W. Renk:

Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -Zinn-Pyro-
und Polyphosphat, eine klinische Studie
an 288 Patienten.

11. Intern. Jahrestagung d. Ges. Nuklearmedi-
zin, Athen 1973

Maier-Borst, W., H. Sinn:

^{18}F -Komplexverbindungen für die Knochen-
szintigraphie.

Nucl. Med. 7 (1968) 369

Marty, R., J.D. Denney:

Bone scanning agents: Clinical comparison
of ^{99m}Tc -Diphosphonate, ^{87m}Sr , and ^{18}F .

J. Nucl. Med. 14 (1973) 423

Mayneord W.V., R. Turner, S. Newberry, H. Hodt:

A method for making visible the distribu-
tion of activity in a source of ionizing
radiations.

Nature (Lond.) 168 (1951) 762

Mc Kamey, M.R., E.J. Arth, D.D. Hansen:

Radiopharmacology of ^{99m}Tc -Sn- P_{207} in the
rabbit.

J. Nucl. Med. 14 (1973) 426

Mc Lean, F.G., P. Lacroix, A.M. Budy:

Radioisotopes and bone.

Blackwell, Oxford 1962

Mc Lean, F.G., A.M. Budy:

Radiation, Isotopes and Bone.

Academic Press, New York-London 1964

Mecklenburg, E.L.: Clinical value of generator produced
 ^{87m}Sr strontium.

J. Nucl. Med. 5 (1964) 929

- Moon, F.N.: The skeleton.
In: H.N.Wagner: Principles of nuclear-medicine.
Saunders, Philadelphia 1968
- Mucchi, L., J.F.Goidanich, S.Zanoli:
Angiographie in der Knochenpathologie.
Thieme, Stuttgart 1966
- Murray, J.P.C., W.J.Mc Kay, J.Robson, P.Sorby, R.E.Boyd:
Skeltec, a thermo-stable ^{99m}Tc agent for skeletal scintigraphy.
J.Nucl.Med. 13 (1972) 455
- Myers, W.G.: Radiostrontium-87m.
J.Nucl.Med. 1 (1960) 124
- Notter, G., O.Melander:
Klinische Diagnostik mit Thermovision.
Röntgen. Bl. 21 (1968) 49
- Oeser, H., W.Schumacher, H.Ernst, D.Frost:
Atlas der Szintigraphie.
De Gruyter, Berlin 1970
- O'Mara, R.E., J.G.Mc Afee, G.Subramanian:
Rare earth nuclides as potential agents for skeletal imaging.
J.Nucl.Med. 10 (1969) 49
- Park, C.H., L.M.Glassman, N.L.Thopson, J.S.Mata:
Reliability of renal imaging obtained incidentally in ^{99m}Tc -polyphosphate bone scanning.
J.Nucl.Med. 14 (1973) 534
- Pendergrass, H.P., M.S.Potsaid, F.R.Castronovo:
The clinical use of ^{99m}Tc -Diphosphonate.
Radiology 107 (1973) 557

- Perez, R., Y. Cohen, R. Henry, C. Pannecière:
A new radiopharmaceutical for ^{99m}Tc bone scanning.
J. Nucl. Med. 13 (1972) 473
- Pfannenstiel, P., H. U. Pixberg, E. Uecking:
 ^{99m}Tc -Verbindungen zur Szintigraphie von Gelenken, Knochen und Knochenmark.
Nuc-compact 1972, 84
- Pfannenstiel, P.: Szintigraphie von Knochen, Knochenmark und Gelenken.
Med. Welt 24 (1973) 343
- Poppe, H.: Röntgenologische Differentialdiagnose von geschwulstm  igen und geschwulstigen Läsionen des Skeletts im Angiogramm.
In: R. Glauner: Angiologie und Szintigraphie bei Knochen- und Gelenkerkrankungen.
Thieme, Stuttgart 1970
- Poser, H.: Infrarotthermographie bei Knochenerkrankungen.
Therapiewoche 20 (1971) 1625
- Quinn, J. L., M. C. Crews, B. R. Westermann:
Technetium- 99m and Fluorine-18 bone scanning agents: advantages and disadvantages chemical study of the labelling process.
Symposium JAEA, Copenhagen, 1973
- Rayudu, G. V. S., E. D. Troutt, E. W. Fordham:
A comparison of ^{99m}Tc -Tin(II)-polyphosphates, ^{87m}Sr , and ^{18}F in bone imaging.
J. Nucl. Med. 13 (1972) 462
- Rosenthal, L.: The role of strontium 85 in the detection of bone disease.
Radiology 84 (1965) 75

- Scheer, K.E., H. Harbst, H. Kampmann, K. zum Winkel, W. Maier-Borst, W.J. Lorenz, L. Bilanick:
Bone scintigraphy with ^{18}F and $^{87\text{m}}\text{Sr}$.
In: Med. radioisotope scintigraphy. Int.
Atomic Energy Agency, Salzburg 1968
- Silberstein, E.B., E.L. Saenger, A.J. Tofe, G.W. Alexander, H. Park:
Imaging of bone metastases with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn-EHDP (Diphosphonate), ^{18}F , and skeletal radiography.
Radiology 107 (1973) 551
- Simpson, W.J., R.P. Orange:
Total body scanning with strontium-85 in the diagnosis of metastatic bone disease.
Canad. med. Ass. J. 93 (1965) 1237
- Spencer, R., R. Herbert, M.W. Rish, W.A. Little:
Bone scanning with Sr^{85} , $\text{Sr}^{87\text{m}}$ and F^{18} , physical and radiopharmaceutical considerations and clinical experience in 500 cases.
Brit. J. Radiol. 40 (1967) 641
- Spencer, R., R.C. Lange, S. Treves:
Use of ^{135}Ba and ^{131}Ba as bone-scanning agents.
J. Nucl. Med. 12 (1971) 216
- Spiegler, G.:
In: F.E. Stieve: Bildgüte in der Radiologie.
Fischer, Berlin 1966
- Stevenson, J.S., R.W. Bright, G.L. Dunson, F.R. Nelson:
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -polyphosphate bone imaging - a quantitative method for assessing bone healing.
J. Nucl. Med. 14 (1973) 457

Subramanian,G., J.G.Mc Afee, R.E. O'Mara, M.Rosenstreich,
A.Mehter:

^{99m}Tc -Polyphosphate PP46: A new radio-
pharmaceutical for skeletal imaging.
J.Nucl.Med.12 (1971) 399

Subramanian,G., J.G. Mc Afee, E.G.Bell, R.E.Blair, P.H.
Ralston:

^{99m}Tc -labeled polyphosphate as a skeletal
imaging agent.
Radiology 102 (1972) 702

Subramanian,G., J.G. Mc Afee, R.J.Blair, A.Mehter,T.Connor:
 ^{99m}Tc -EHDP: A potential radiopharmaceu-
tical for skeletal imaging.
J.Nucl.Med. 13 (1972) 947

Subramanian,G., A.Mehter, R.J.Blair, E.G.Bell, J.G.Mc Afee:
An "instant" kit method for the prepara-
tion of ^{99m}Tc -labeled polyphosphate.
J.Nucl.Med. 13 (1972) 470

Syed,J., F.Hosain, H.N.Wagner:

Development of Barium-135m radiopharma-
ceutical for skeletal imaging.
Nuklearmedizin 11 (1972) 292

Thrall,J.H., N.Ghaed, S.M.Pinsky, R.B.Grove, M.C.Johnson:
Pitfalls in the use of ^{99m}Tc -Polyphos-
phate for bone scanning.
J.Nucl.Med. 14 (1973) 460

Tofe,A.J., M.D.Francis:

In vitro optimization and organ distribu-
tion studies in animals with the bone
scanning agent ^{99m}Tc -Sn-EHDP.
J.Nucl.Med. 13 (1972) 472

Umek, H., H. Czitober, M. Meixner, R. Strassl:

Zur Aktivitätsbeurteilung der fibrösen
Knochendysplasie mittels Szintigraphie
und Thermographie.
Nucl. Med. 10 (1971) 276

Venohr, H., W. Groher, H. Klems:

Szintigraphische Verlaufsbeobachtungen vor
und nach alloplastischem Hüftgelenkersatz.
Fortschr. Röntgenstr. 117 (1972) 355

Webster, E. W., N. M. Alpert, G. L. Brownell:

Radiation doses in pediatric nuclear me-
dicine and diagnostic x-ray procedures.
In: A. E. James, H. N. Wagner, R. E. Cooke:
Pediatric Nuclear Medicine. Saunders,
Philadelphia 1973

Willvonseder, R., M. Salzer, R. Hoefer:

Verlaufsbeobachtungen von Knochenmetasta-
sen bei Mammacarcinom mit ^{87m}Sr Strontium und
ihre therapeutischen Konsequenzen.
Arch. orthop. Unfallchir. 72 (1972) 107

Yano, Y., J. McRae, D. C. van Dyke, H. O. Anger:

^{99m}Tc -labeled Sn(II)-diphosphate: a bone
scanning agent.
J. Nucl. Med. 13 (1972) 480

Herrn Priv.-Doz. Dr. Werner Keyl danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und besonders für seine hilfreiche und fördernde Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. Gustav Hör für die freundliche Hilfe während meiner Arbeit in der Nuklearmedizinischen Klinik rechts der Isar.

L e b e n s l a u f

Am 22. Oktober 1946 wurde ich, Tilman Werner Constantin Jacques Riehl als Sohn des Schauspielers August Riehl und seiner Ehefrau Maria Luise Riehl, geb. Hauß, in München geboren.

Ich besuchte in München die Volksschule von 1953 bis 1957, anschließend das humanistische Maximiliansgymnasium. Dort legte ich im Juni 1966 die Reifeprüfung ab.

Seit dem Wintersemester 1966/67 studierte ich Medizin an der Universität München. Während des Wintersemesters 1969/70 und des Sommersemesters 1970 studierte ich an der Faculté de Médecine de Lyon in Frankreich.

Vom Wintersemester 1970/71 bis zum Sommersemester 1972 war ich an der Universität München immatrikuliert, wo ich im Dezember 1972 die Ärztliche Prüfung vollständig bestand.

Von März 1973 bis Juni 1974 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München, in der Medizinischen Klinik der Universität Münster und im Nervenkrankenhaus Kaufbeuren.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich im Juni 1974.

Als wehrpflichtiger Stabsarzt war ich vom Juli 1974 bis zum August 1975 bei der Luftwaffe.

Vom September bis Dezember 1975 fuhr ich als Bordarzt auf dem deutschen Forschungsschiff "R.V. Valdivia".

